



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

Scuola di scienze mediche e farmaceutiche

## **CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e  
scienze materno-infantili

### **TESI DI LAUREA**

**Confronto dei costi nella gestione chirurgica e nel follow up  
di due tecniche chirurgiche per il trattamento del glaucoma**

#### **Relatore**

Prof. Michele Iester

#### **Candidata**

Debora Gaia

#### **Correlatrice**

Dott.ssa Cristina Maltese

**Anno Accademico 2022/2023**

# Sommario

<b>CAPITOLO 1</b> .....	1
<b>1.1 Definizione</b> .....	1
<b>1.2 Classificazione</b> .....	1
<b>1.3 Epidemiologia e fattori di rischio</b> .....	5
<b>1.4 Sintomatologia del paziente con glaucoma</b> .....	5
<b>1.5 Esami da eseguire nel paziente con glaucoma</b> .....	6
<b>1.5.1 Tonometria</b> .....	6
<b>1.5.2 Gonioscopia</b> .....	7
<b>1.5.3 Valutazione della papilla ottica</b> .....	8
<b>1.5.4 Perimetria</b> .....	9
<b>1.5.6 Pachimetria corneale</b> .....	11
<b>1.5.7 Valutazione del flusso ematico</b> .....	11
<b>1.6 Terapia medica del glaucoma</b> .....	11
<b>1.7 Utilizzo del laser nel glaucoma</b> .....	16
<b>CAPITOLO 2</b> .....	19
<b>2.1 Approccio chirurgico al paziente glaucomatoso</b> .....	19
<b>2.2 Chirurgia penetrante: la trabeculectomia</b> .....	19
<b>2.2.1 Tecnica chirurgica</b> .....	20
<b>2.2.3 Agenti antifibrotici nella trabeculectomia</b> .....	22
<b>2.2.2 Gestione postoperatoria della trabeculectomia</b> .....	23
<b>2.2.4 Complicanze della trabeculectomia</b> .....	24
<b>2.2.5 Revisioni secondarie a fallimenti chirurgici della trabeculectomia</b> .....	26
<b>2.3 Chirurgia non penetrante</b> .....	27
<b>2.3.1 Dispositivi filtranti</b> .....	27
<b>2.3.2 Long tube device</b> .....	30
<b>2.3.3 Complicanze legate all'impianto di dispositivo filtrante</b> .....	34
<b>2.4 Altre tecniche chirurgiche</b> .....	36
<b>2.4.1 Ciclodialisi</b> .....	36
<b>2.4.2 Approccio sopracoroidale</b> .....	36
<b>2.4.3 Chirurgia del canale di Schelmm</b> .....	37
<b>CAPITOLO 3</b> .....	39
<b>3.1 Obiettivo dello studio</b> .....	39

<b>3.2 Costi della chirurgia .....</b>	<b>39</b>
<b>3.3 Costi del follow up.....</b>	<b>44</b>
<b>3.4 Complicanze e revisioni .....</b>	<b>45</b>
<b>3.5 Conclusioni .....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografia e Sitografia .....</b>	<b>49</b>

# CAPITOLO 1

## 1.1 Definizione

Con il termine glaucoma si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di malattie oculari caratterizzate da un danno cronico al nervo ottico, dovuto ad un aumento della pressione intraoculare, che si accompagna a una riduzione del campo visivo ed alterazioni a livello della papilla ottica.

I valori fisiologici di pressione intraoculare (PIO) sono compresi tra i 12 e 21 mmHg e dipendono dalla produzione e relativo deflusso di umor acqueo. In seguito all'alterazione di uno di questi fattori, per la presenza di un ostacolo al deflusso di umor acqueo o più raramente, per una maggior produzione di questo, si viene a creare una condizione che porta ad innalzamento della PIO che predispone all'insorgenza della malattia glaucomatosa [1].

## 1.2 Classificazione

Per la classificazione delle diverse forme di glaucoma e la sua stadiazione vengono presi in considerazione vari fattori, come l'età di insorgenza della patologia, l'aspetto gonioscopico dell'angolo irido-corneale, l'aspetto della papilla ottica e i risultati derivanti dall'esame del campo visivo.

Una prima grande distinzione può essere fatta in base all'età di insorgenza del glaucoma, che può essere:

- Congenito
- Acquisito

Il glaucoma congenito primario (PCG) è una patologia rara, ma con un importante impatto sulla qualità di vita dei giovani pazienti, causando una grave disabilità visiva giacchè in circa il 70% dei casi risulta essere bilaterale. Interessa maggiormente il sesso maschile e la principale causa risulta essere una disgenesia isolata dell'angolo irido-corneale a causa di uno sviluppo parziale del trabecolato, portando così ad un

ostacolo nel deflusso dell'umor acqueo e successivo innalzamento della PIO. A seconda dell'età in cui si presenta il glaucoma, questo può essere ulteriormente suddiviso in:

- neonatale (se insorge entro il primo mese di vita)
- infantile (entro i 24 mesi)
- tardivo (oltre i 2 anni).

Nei bambini molto piccoli la diagnosi risulta essere molto difficile in quanto non ci sono sintomi evidenti, i segni precoci che possono indurre il sospetto di una forma glaucomatosa sono la presenza di irritabilità, fotofobia, lacrimazione e blefarospasmo. Nelle forme ad esordio tardivo, inoltre, queste risultano essere spesso asintomatiche fino a quando non avviene una grave riduzione del campo visivo.

Importante è ricordare che nel paziente pediatrico alcune forme di glaucoma si possono associare a patologie sia specifiche oculari che a quadri sindromici sistemici, come in corso di sindrome di Down, disordini metabolici e del tessuto connettivo [2].

Il glaucoma acquisito si può ulteriormente classificare in base all'aspetto gonioscopico dell'angolo irido-corneale in due ulteriori forme:

- ad angolo aperto
- ad angolo chiuso

Per quanto concerne **il glaucoma ad angolo aperto**, il principale fattore patogenetico determinante l'innalzamento della PIO è la presenza di un aumento delle resistenze al deflusso dell'umor acqueo a livello del trabecolato. I principali fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di questa forma di glaucoma sono l'età avanzata, alti valori di PIO, la familiarità, la cornea sottile, la miopia elevata, l'etnia afroamericana, l'ipotensione diastolica e i fenomeni vasospastici. [3]

Il glaucoma ad angolo aperto può essere:

- **primario (POAG, codice ICD-9 365.11)**, in assenza di patologie o di condizioni genetiche predisponenti, forma più comune, spesso è il risultato di una diagnosi di esclusione. Nella maggior parte dei casi esordisce in maniera graduale ed in età avanzata, intorno ai 65 anni, più raramente esordisce nella seconda/terza decade di vita con un esordio più brusco, accompagnato da alti livelli di PIO fin dal primo riscontro e dalla presenza di sintomi quali visione offuscata e di aloni attorno alle luci [3];
- **secondario**, in seguito alla presenza di:
  - malattie oculari (come la pseudoexfoliatio capsulae, sindrome da dispersione di pigmento, cataratta, uveite, emorragie intraoculari, tumori intraoculari, distacco di retina, traumi oculari);
  - anomalie sistemiche (orbitopatia endocrina, amiloidosi, trombosi del seno cavernoso, ostruzione della vena cava superiore, ostruzione della vena giugulare, ostruzione della vena polmonare, nevo di Ota, tumori orbitari, fistole arterovenose orbitarie o intracraniche);
  - condizioni iatrogene (terapia prolungata con corticosteroidi, post-interventi oculari, post-trattamenti laser) [4].

Il **glaucoma ad angolo chiuso** individua come principale meccanismo patogenetico l'ostruzione al deflusso dovuta alla chiusura dell'angolo della camera anteriore da parte della radice iridea, in particolare a livello della parte posteriore del trabecolato. La chiusura d'angolo può essere sia apposizionale, quindi reversibile, che sinechiale, con la presenza di aree di adesione.

Per quanto riguarda i fattori di rischio implicati nello sviluppo di un glaucoma ad angolo chiuso sono la presenza di ridotte dimensioni del bulbo oculare, ipermetropia, incremento di spessore del cristallino o dell'iride, anomalie dei rapporti fra le

strutture oculari, il sesso femminile, la presenza di anamnesi familiare positiva ed etnia asiatica.

Anche in questo caso la chiusura d'angolo può essere:

- **Primaria**, e a seconda della tempistica con cui insorge la sintomatologia, può essere definito:

- Acuto, quando si ha una chiusura improvvisa circonferenziale, accompagnata dall'insorgenza di sintomi quali visione offuscata, dolore e alone attorno ai colori;

- Subacuto, in caso di chiusura solo parziale dell'angolo e con segni e sintomi più lievi;

- Cronico, con progressiva chiusura totale dell'angolo che porta ad un aumento costante, ma lento, della PIO, responsabile dell'assenza di sintomatologia.

- **Secondario**, dovuto a diversi meccanismi, quali:

- Blocco pupillare relativo, tipico dell'occhio ipermetrope, in questi casi infatti le ridotte dimensioni dell'occhio determinano consensualmente una riduzione dello spazio nell'occhio e un affollamento generale di strutture dentro l'occhio. In seguito a ciò si può venire a creare una situazione di resistenza al flusso dell'umor acqueo attraverso la pupilla per defluire dalla camera posteriore alla anteriore, andando a determinare un aumento di pressione in camera posteriore con incurvamento in avanti dell'iride con contatto di questa con il trabecolato;

- Anomalie del corpo ciliare o iride a plateau, con una variazione dell'anatomia generale caratterizzata da spostamento generale anteriore del corpo ciliare e consensuale anteriorizzazione dell'iride e contatto di quest'ultima col trabecolato, come in caso di glaucoma neovascolare e sindrome iridocorneale endoteliale;

- Anomalie a livello del cristallino, come può accadere in caso di sublussazione del cristallino, caratteristica della sindrome di Marfan, in genere in questo caso bilaterale;

- Anomalie posteriori al cristallino, come la presenza di neoformazioni, tamponamento retinico o misdirezione dell'umore acqueo, noto come glaucoma

maligno, forma rara, con alterazione del movimento del fluido tra la parte anteriore e posteriore dell'occhio [5].

### **1.3 Epidemiologia e fattori di rischio**

Il glaucoma rappresenta una delle principali causa di cecità al mondo [6]. Secondo gli studi più recenti, in Italia sono circa 550.000 i pazienti affetti da glaucoma, pari al 2% della popolazione, con una maggior prevalenza al nord (48 %), seguito dalle isole (28 %) e infine dal centro-sud (24 %) [7]. L'incidenza del glaucoma mostra un trend in crescita negli ultimi anni, grazie anche a quelle che sono le maggiori conoscenze a riguardo che permettono una diagnosi sempre più precoce.

I fattori di rischio associati allo sviluppo di malattia glaucomatosa sono l'età avanzata, pressione intraoculare elevata, etnia africana e asiatica, anamnesi familiare positiva, pseudoesfoliazione, emorragie della papilla ottica e miopia [8] [9] [10].

### **1.4 Sintomatologia del paziente con glaucoma**

La patologia glaucomatosa è asintomatica fino agli stadi più tardivi, quando compare un modesto difetto del campo visivo, segno che è ormai iniziato il processo irreversibile di danno a livello del nervo ottico; questa rappresenta una delle caratteristiche principali, motivo per cui un ruolo importante nella gestione della malattia è dato dalla prevenzione e dalla diagnosi precoce. Inoltre, quando compare il difetto del campo visivo, in particolare nel POAG, questo è primariamente di tipo periferico, con asimmetria tra i due occhi, per cui il paziente non si rende conto del danno finché non raggiunge uno stadio avanzato.

Gli unici sintomi che in alcuni pazienti possono essere presenti, in seguito però a chiusura d'angolo acuta, sono dolore a livello della regione oculare, spesso resistente agli anestetici topici, accompagnato da nausea, e vomito, visione sfocata, cefalea, e visione di aloni colorati attorno alle luci.

Solamente in rari casi POAG la malattia può esordire in modo improvviso con uno scotoma paracentrale soggettivo o in altri casi con la perdita della visione dei colori degli oggetti [11].

## **1.5 Esami da eseguire nel paziente con glaucoma**

Il percorso diagnostico e di successivo follow-up nella patologia glaucomatosa si serve di diversi esami al fine di monitorare e seguire nel tempo lo sviluppo della malattia.

### **1.5.1 Tonometria**

Esame fondamentale da eseguire nel paziente con sospetto glaucoma perché permette di valutare i valori di pressione intraoculare (PIO), in quanto uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo della malattia glaucomatosa. La PIO in una persona adulta sana assume valori da 12 mmHg fino a 21 mmHg. La tonometria sfrutta un metodo che si basa sulla relazione che intercorre tra la PIO stessa e la forza necessaria a deformare il profilo naturale della cornea; motivo per cui questo esame può essere influenzato dalle caratteristiche biomeccaniche della cornea, quali spessore ed elasticità (ad esempio una cornea troppo sottile, così come un eccessivo film lacrimale, edema epiteliale e chirurgia refrattiva corneale possono portare ad una valutazione tonometrica falsamente errata, al contrario una cornea spessa nella sua zona centrale o un film lacrimale insufficiente può portare ad una misurazione erroneamente alta). Esistono diversi sistemi per eseguire la tonometria:

- TONOMETRO AD APPLANAZIONE DI GOLDMANN (GAT), lo strumento più usato ed attualmente il gold standard, viene montato sulla lampada a fessura, il tonometro viene illuminato a livello della testa utilizzando una luce blu cobalto, viene utilizzata della fluorescina topica a livello del film lacrimale in modo tale da svolgere la procedura in anestesia locale, il prisma appiattisce la cornea, la manopola graduata posta a lato viene ruotata in modo tale da far accostare i margini interni dei due semicerchi dei menischi di lacrime fluorescenti visualizzati tramite lo strumento. Problemi riguardo questa pratica sono legati al potenziale rischio di trasmissione di

malattie a causa del contatto tra lo strumento e la cornea e film lacrimale (motivo per cui si consiglia caldamente di utilizzare testine monouso ed effettuare una disinfezione accurata dello strumento). Errori nella valutazione in eccesso possono essere legati, oltre alle caratteristiche del film lacrimale dello spessore della cornea come precedentemente citato, a manovra di Valsalva, pazienti che trattengono il respiro o che sbattono le palpebre. Di questo tonometro esiste anche una forma portatile, cioè il tonometro di Perkins.

- TONOMETRIA NON CONTACT (NCT), chiamata anche tonometria a soffio, viene sfruttato lo stesso principio di funzionamento del tonometro di Goldmann, dopo aver deformato l'apice corneale per mezzo di un soffio d'aria pulsato. Nonostante il soffio d'aria. Può risultare fastidioso per alcuni pazienti, questa tecnica presenta tra i vantaggi la velocità di esecuzione, l'assenza di contatto diretto con l'occhio e l'assenza di anestesia topica.
  
- ALTRI SISTEMI MENO UTILIZZATI: DYNAMIC CONTOUR TONOMETRY (DCT/Pascal), OCULAR RESPONSE ANALYSER, TONOMETRO CORVIS ST, REBOUND TONOMETRY (iCare), TONOPEN, ecc.

### **1.5.2 Gonioscopia**

La quale va ad esaminare l'angolo iridocorneale ed andare a valutare:

- il livello di inserzione iridea (sia apparente che in seguito ad indentazione corneale)
- la forma del profilo periferico dell'iride (piatto, convesso o concavo)
- l'ampiezza dell'angolo irido-corneale (sia a livello dell'iride periferica che della cornea),
- il grado, la tipologia e la distribuzione della pigmentazione del trabecolato, aree di apposizione iridotrabecolare o presenza di sinechie.

La tecnica viene eseguita in una stanza in condizioni di scarsa illuminazione ed utilizzando una fessura di luce particolarmente sottile, evitando che la luce illumini

direttamente la pupilla, giacché in caso di illuminazione pupillare e quindi di miosi in seguito a costrizione pupillare questo porterebbe ad una maggior ampiezza dell'angolo e conseguente sottovalutazione del rischio di chiusura d'angolo.

Esistono due tecniche per valutare l'ampiezza dell'angolo:

- **Gonioscopia diretta**, tramite una lente a contatto per gonioscopia, lente di Koeppel o Barkan, la luce passa dalla camera anteriore attraverso la cornea e permette di vedere bene l'angolo direttamente;
- **Gonioscopia indiretta**, tramite cui la luce dalla camera anteriore esce tramite uno specchio posto dentro la lente.

Inoltre la gonioscopia può essere eseguita senza indentazione o con indentazione, in quest'ultimo caso viene chiamata anche gonioscopia dinamica, che permette di distinguere un'effettiva chiusura d'angolo da una sinechia, esercitando una leggera pressione al centro della cornea per mezzo della lente e spostando così posteriormente l'iride: se la chiusura d'angolo è di tipo apposizionale, l'angolo può rimanere aperto; al contrario se c'è una sinechia, l'angolo rimarrà chiuso nonostante l'indentazione.

### **1.5.3 Valutazione della papilla ottica**

Tramite osservazione del polo posteriore alla lampada a fessura, andando a valutare:

- Bordo neuroretinico, il quale nel paziente con glaucoma va incontro ad un progressivo assottigliamento e in particolare a livello del polo superiore e inferiore (regola ISNT), oltre che a perdere il suo caratteristico colore rosato per farsi più pallida;
- Dimensioni della papilla, in particolare il diametro verticale, le cui dimensioni presentano un'estrema variabilità nella popolazione generale, ma in media presenta un valore pari a circa 1.9 mm;
- Larghezza del bordo e rapporto tra diametro dell'escavazione e della papilla, noto come CDR, di cui il riscontro di un valore elevato è suggestivo di glaucoma;

- Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL), mediante fotografia dei 60 gradi centrali del polo posteriore utilizzando una luce con filtro blu o, in alternativa, alla LAF con fascio di luce bianca molto intenso e sottile ad alto ingrandimento, dove le fibre nervose appaiono come strie argentee attorno alla papilla. Nel glaucoma questi vanno incontro ad assottigliamento, che può essere diffuso o localizzato;
- Emorragie papillari (ODHs), talvolta presenti nel paziente con glaucoma ed associate ad un alto rischio di peggioramento della patologia glaucomatosa;
- Vasi papillari, i quali subiscono delle modificazioni in seguito all'assottigliamento del tessuto nervoso, determinandone un inginocchiamento.
- Atrofia parapapillare, in particolare un'atrofia di tipo beta, cioè adiacente al bordo della papilla.

Per andare a valutare la papilla ottica e la progressione della patologia si può anche utilizzare la diagnostica per immagini, come ad esempio l'OCT, dato che dovrà essere poi unito al contesto clinico del paziente.

#### **1.5.4 Perimetria**

L'esame del campo visivo ha un ruolo centrale nella gestione del paziente con glaucoma, dato che questa patologia nel tempo determina una riduzione della funzione visiva e contestualmente della qualità di vita. La metodica più comunemente usata è la perimetria statica computerizzata (SAP), che si basa sull'esplorazione statica della soglia luminosa, andando a valutare in particolare la sensibilità retinica a livello dei 30 gradi centrali intorno alla fovea, area con la maggior concentrazione di cellule ganglionari (anche se secondo le indicazioni più recenti si consiglia di concentrarsi sull'esplorazione dei soli 10 gradi centrali al fine di individuare i difetti funzionali più vicini al punto di fissazione). I difetti perimetrici del glaucoma sono infatti caratteristicamente dei difetti centrali, molto vicini al punto di fissazione, e questa condizione può risultare particolarmente invalidante per il paziente, andando a compromettere attività quotidiane del paziente, come ad esempio guidare.

Nello svolgimento della prova, fondamentale è la figura dell'operatore, che spiegherà al paziente le caratteristiche dell'esame in modo da facilitarne l'esecuzione.

Una volta ottenuto il risultato dell'esame perimetrico bisogna valutarne:

- Attendibilità, tramite gli indici di affidabilità, quali FP (risposte false positive), FN (risposte false negative) e FL (perdita di fissazione);
- Sensibilità foveale, mediante la Total Deviation (viene evidenziata la differenza tra il valore di soglia per fascia di età in un determinato punto ed il valore di soglia misurata nel singolo esame), la Pattern Deviation (evidenzia il valore della Total Deviation corretto dalla perdita diffusa della sensibilità). Questi risultati vengono espressi mediante mappe numeriche in decibel ed in mappe in scala di grigi per una più facile interpretazione;
- gli indici perimetrici che riassumono il risultato dell'esame del campo visivo: MD (il valore della sensibilità media), il PSD e CLV (al fine di evidenziare la disomogeneità dei difetti), il VFI (visual field index, espresso in percentuale, simile all'MD, ma prende maggiormente in considerazione l'area al centro del campo visivo ed è meno influenzata da una riduzione diffusa della sensibilità che può conseguire alla presenza di cataratta).;
- ulteriori indici: il Glucoma Hemifield Test, che classifica i risultati ottenuti in entro i limiti/borderline/fuori dai limiti di normalità, e la curva di Bebiè (curva cumulativa del difetto, mostra le perdite di sensibilità retinica sia localizzate che diffuse).

Esistono anche forme di perimetria non convenzionale, come la SWAP, FDT e perimetria Flicker, metodiche sviluppate al fine di riuscire a riconoscere più precocemente rispetto alla metodica convenzionale SAP difetti del campo visivo tipici del paziente con glaucoma.

Grazie ai risultati del campo visivo, si può effettuare una stadiazione del campo visivo, in particolare a seconda del valore dell'MD in:

- difetti glaucomatosi precoci se MD <6 dB;
- difetti glaucomatosi moderati per valori di MD compresi tra 6-12 dB;
- difetti glaucomatosi avanzati per valori di MD >12 dB. [12]

### **1.5.6 Pachimetria corneale**

Indagine che permette di valutare lo spessore della cornea, valore che fisiologicamente è compreso tra 520 e 570 micron. Può essere un dato importante da conoscere, in quanto alterazioni sia in eccesso che in difetto dello spessore corneale possono portare ad alterazioni nella misurazione della PIO mediante il tonometro di Goldman [13].

### **1.5.7 Valutazione del flusso ematico**

Recenti hanno dimostrato la presenza di un'associazione tra una bassa pressione diastolica ed una bassa pressione di perfusione oculare con conseguente peggioramento dei danni glaucomatosi papillari e perimetrici, anche in presenza di un tono endoculare normale. Nonostante questa interessante considerazione, al momento non esistono strumenti per valutare il flusso ematico oculare [14].

## **1.6 Terapia medica del glaucoma**

Obiettivo fondamentale nel trattamento del paziente glaucomatoso è l'abbassamento della PIO al fine di rallentare la perdita di cellule ganglionari e preservare la funzione visiva garantendo una buona qualità di vita.

Per stabilire l'obiettivo pressorio da mantenere viene utilizzato un algoritmo e dipende da vari fattori:

- Stadio di malattia
- Età e aspettativa di vita
- Valore di PIO pretrattamento
- Velocità di peggioramento
- Altri fattori (preferenze del paziente, anamnesi familiare, effetti negativi dell'intervento, ...)

La presenza di una severa compromissione del campo visivo rappresenta il più importante fattore predittivo di cecità. Importante è anche individuare durante il follow up la rate of progression (RoP), cioè la velocità di peggioramento, che diventa

il principale fattore di rischio nel processo decisionale riguardante la gestione terapeutica del paziente e nella determinazione dell'obiettivo pressorio, in funzione anche dei valori di PIO misurati nel tempo, dall'effettivo grado di compromissione visiva e dall'aspettativa di vita del paziente.

Per quanto riguarda la gestione medica in particolare, i farmaci ipotonizzanti che possono essere impiegati sono:

- Prostaglandine (PGA), attualmente prima linea di trattamento in monoterapia
- Beta bloccanti selettivi
- Agonisti alfa adrenergici
- Beta bloccanti non selettivi
- Inibitori topici dell'anidraasi carbonica
- Inibitori della Rho chinasi (non ancora presenti in commercio in Italia, ma approvati da FDA ed EMA)

La scelta del trattamento è personalizzata e viene individuata a seconda di:

- Caratteristiche del paziente (età, comorbilità, aspettativa di vita, ecc)
- Sicurezza (sia sistemica che a livello oculare)
- Adesione da parte del paziente alla terapia
- Qualità di vita
- Efficacia
- Costo

Le linee guida raccomandano di iniziare con una monoterapia, tranne nei casi in cui la PIO risulti essere molto alta fin dall'inizio o in presenza di danno glaucomatoso avanzato. Nel caso in cui la terapia risultasse non efficace e l'obiettivo della PIO non venga raggiunto o se il farmaco non è ben tollerato dal paziente, si può sostituire con un'altra classe farmacologia.

Nel caso in cui l'obiettivo terapeutico non venga raggiunto in monoterapia, nonostante la molecola sia ben tollerata, si può prendere in considerazione l'aggiunta di un farmaco appartenente ad una classe diversa, preferendo le preparazioni fisse.

La maggior parte delle combinazioni contengono un beta bloccante e PGA [15].

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia, questa viene definita tale quando la riduzione della PIO durante la terapia è paragonabile a quella prevista per quello specifico farmaco in una popolazione di riferimento sovrapponibile e dipende dai valori di PIO iniziali.

Un altro fattore essenziale da prendere in considerazione nella gestione della terapeutica è la valutazione di controindicazioni, per cui bisogna indagare tramite il processo anamnestico la presenza di eventuali allergie, patologie specifiche e l'assunzione di terapie concomitanti al fine di valutare le possibili interazioni.

Un problema dei trattamenti topici consiste nel fatto che alcuni di questi possono contenere conservanti all'interno che possono esacerbare o causare malattie della superficie oculare, di cui l'esempio più eclatante consiste nell'occhio secco, che si manifesta con arrossamento del margine palpebrale e deve essere ulteriormente indagato mediante colorazione con fluoresceina, valutando la riduzione del tempo di rottura del film lacrimale (break up time, BUT) e l'eventuale presenza di sofferenza epiteliale. Uno dei conservanti più frequentemente implicato nella genesi di questo spettro di patologie, nonché il più frequentemente utilizzato, è il benzaclonio cloruro (BAC); motivo per cui i colliri contenenti conservanti non dovrebbero essere utilizzati, come consiglia l'EMA, nei pazienti che risultino essere intolleranti e nei pazienti che necessitino di un trattamento a lungo termine. Oltre alla presenza di questa sostanza nei colliri, altri fattori da prendere in considerazione per valutare il rischio di sviluppo di OSD sono il principio attivo del collirio, la presenza di ulteriori eccipienti, la superficie oculare del paziente e la possibilità da parte del paziente di utilizzare dei flaconcini monodose. Le strategie al fine di ridurre l'incidenza di OSD durante una terapia topica con colliri si basano su, oltre che ridurre l'utilizzo di colliri contenenti BAC, anche andarne a ridurre le somministrazioni, utilizzare sostituti lacrimali ed infine anticipare i trattamenti laser o chirurgici [16].

Un 'altro approccio terapeutico che può essere introdotto nel trattamento del glaucoma riguarda la neuro protezione, con lo scopo di prevenire o comunque rallentare il danno a livello delle cellule neuronali, nonostante ad oggi non vi sia alcuna prova a sostegno di questo approccio. Esempi di sostanze che possono essere utilizzate a questo scopo sono la citicolina e il ginkgo biloba [17].

Fondamentale, come nel trattamento di tutte le patologie, è la compliance da parte del paziente alla terapia, al fine di ottenere una più rapida riduzione della PIO e cercare di rallentare il peggioramento della patologia glaucomatosa. Proprio per questo motivo, tutte le decisioni riguardanti quello che è il processo terapeutico dovrebbero essere prese in condivisione con il paziente, andando anche a semplificare lo schema terapeutico ed informando correttamente il paziente circa le Istruzioni da seguire durante la durata della terapia. Gli ostacoli più comuni nell'adesione alla terapia sono rappresentati sia da fattori legati ai farmaci stessi (il costo, gli effetti collaterali, uno schema terapeutico complesso) che al paziente (stile di vita movimentato, eventi gravi/stressanti, scarsa comprensione della terapia, il sesso maschile e la presenza di uno stadio più lieve di malattia), ma anche fattori legati al medico stesso che prescrive la terapia, ad esempio in seguito ad una scarsa comunicazione [18].

### **1) Prostaglandine (PGA)**

Le PGA rappresentano la terapia di prima scelta per la patologia glaucomatosa, agiscono andando ad aumentare il deflusso uveosclerale, determinando una riduzione della PIO già da circa 2-4 ore dopo la loro assunzione, con un picco entro circa le 12 ore. Inoltre, possono essere utilizzati in combinazione con altri ipotonizzanti al fine di determinare un'ulteriore riduzione del valore di PIO, ma è altamente sconsigliato impiegare insieme due PGA.

A questa classe appartengono sia gli analoghi delle PGA, come Latanoprost, Tafluprost, Travoprost, Latanoprost, che i prostamidi, come Bimatoprost.

L'effetto collaterale più frequentemente riscontrato è l'iperemia congiuntivale, che però tende a diminuire col tempo.

### **2) Beta Bloccanti**

Gli antagonisti del recettore beta agiscono andando a determinare un decremento nella produzione di umor acqueo. A questa categoria appartengono antagonisti non selettivi, come il timolo, il Levobunololo, Metipranololo, Carteolo; e selettivi nei confronti di beta 1, come il Betaxololo. Questa categoria di molecole è

controindicata in pazienti con asma, BPCO e con disturbi della conduzione cardiaca o bradicardia sinusale ed insufficienza cardiaca.

### **3) Inibitori dell'anidrasi carbonica**

Questi farmaci determinano una riduzione nella produzione di umor acqueo e possono essere sia topici, come Brinzolamide e Dorzolamide, che sistemici come l'Acetazolamide. Tra le controindicazioni, gli inibitori topici risultano essere controindicati in pazienti con una bassa conta endoteliale per l'aumentato rischio di edema corneale.

### **4) Agonisti selettivi dei recettori adrenergici alpha 2**

L'azione principale di queste molecole consiste nel favorire una ridotta produzione di umor acqueo ed inoltre, come nel caso della Brimonidina, di favorire il deflusso uveo-sclerale.

### **5) Inibitori delle Rho kinasi**

A questa classe appartengono farmaci quali il Ripasudil, che agisce andando a favorire il deflusso trabecolare, e il Netarsudil, che oltre ad aumentare il deflusso agisce anche riducendo la pressione episclerale. Quest'ultimo è l'unico ad essere stato accettato sia da EMA che FDA, ma attualmente accettato il commercio in Europa come sola associazione con prostaglandina [19].

### **6) Farmaci colinergici**

Queste molecole vanno a stimolare la contrazione del muscolo ciliare, al fine di aumentare il deflusso di umor acqueo. Un esempio di questa tipologia di farmaci è la Pilocarpina, che però a causa della mitosi che induce può portare ad una contestuale riduzione del visus e a miopia accomodativa, oltre ad essere controindicata in caso di glaucoma neovascolare e in patologie cardiovascolari, parkinsonismi ed epilessia.

## **7) Osmotici**

Sia per mezzo di somministrazione orale (Glicerolo isosorbide) ed endovenosa (mannitolo), con il fine di andare a determinare una riduzione del volume vitreale e disidratazione [20].

### **1.7 Utilizzo del laser nel glaucoma**

Uno dei trattamenti che può essere eseguito se l'obiettivo pressorio non viene ottenuto tramite l'impiego di una mono o poli terapia mediante l'uso di farmaci ipotonizzanti può essere il trattamento laser, che può essere svolto tramite l'utilizzo di varie tecniche.

#### **1) Trabeculoplastica Laser**

Indicata in caso di POAG, PXFG e PDG. In questo caso si procede, dopo aver instillato gocce di anestesia topica e aver impostato una terapia ipotonizzante preventiva al fine di prevenire sbalzi di PIO.

Può essere eseguita mediante l'utilizzo di due tecniche differenti, quali trabeculoplastica laser selettiva (SLT) e trabeculoplastica laser argon (ALT). Entrambe le tecniche vengono effettuate grazie all'utilizzo di lente gonioscopica, ma ciò che cambia è la durata degli impulsi laser (nella SLT gli impulsi sono molto più brevi, con una durata di circa 3 nanosecondi, rispetto alla ALT in cui la durata media di un impulso è di 0,1 secondo) e la quantità di energia trasmessa dallo strumento (decisamente minore nella SLT e modulabile a seconda del risultato desiderato). Un'ulteriore differenza tra le due tecniche è data dalle dimensioni degli spot eseguiti: mentre la SLT esegue spot di circa 400 micron di diametro, in quelli ottenuti con la ALT è pari a 50 micron [21].

Anche in questo caso i principali fattori di rischio sono legati alla presenza di sbalzi pressori (per cui è necessario impostare precedentemente una terapia topica) e danni a livello dell'endotelio corneale. Dopo il trattamento vengono somministrati sempre corticosteroidi o antinfiammatori. Nel caso in cui un primo intervento non risultasse risolutivo, può essere ripetuto (solo nel caso di SLT).

## **2) Iridotomia Periferica Laser (LPI)**

Questa pratica è indicata in caso di glaucoma ad angolo chiuso o di glaucoma ad angolo aperto con sospetto di blocco pupillare.

Viene eseguita andando a somministrare in tempo pre-operatorio gocce di Pilocarpina e, dopo aver fatto un'anestesia topica, viene posizionata a livello della cornea una lente a contatto specifica per iridotomia al fine di tenere l'occhio aperto ed immobilizzare l'occhio, successivamente viene effettuata l'iridotomia a tutto spessore a livello dei quadranti superiori periferici dell'iride. Il foro viene ulteriormente allargato, fino a raggiungere dimensioni pari a 200 micron, in modo tale da garantire la pervietà anche in condizioni sfavorevoli quali la presenza di edema, proliferazione di epitelio pigmentato e midriasi.

Le complicanze di questa tipologia di trattamento possono essere sia intraoperatorie, come la presenza di sanguinamenti in sito di iridotomia, o postoperatorie come la presenza di disturbi visivi (in particolare se il foro praticato non è abbastanza periferico da risultare coperto dalla palpebra superiore). Un'altra complicanza di cui è importante essere a conoscenza è la possibilità che nelle ore subito successive alla pratica vi sia un incremento transitorio della PIO., al fine di impostare un trattamento ipotonizzante congruo.

È importante, subito dopo il trattamento, valutare la pervietà dell'iridotomia, l'angolo iridocorneale mediante il gonioscopio e somministrare colliri antinfiammatori per circa una settimana al fine di prevenire complicanze quali sinechie.

## **3) Iridoplastica Periferica con Laser Termico (TLPI)**

Indicazione nella sindrome di iride a plateau, con glaucoma ad angolo chiuso. Intervento scarsamente efficace nei confronti della riduzione di PIO, anche in questo caso la procedura di fotocoagulazione viene svolta in seguito ad installazione di Pilocarpina e somministrazione di terapia topica al fine di prevenire i rialzi di PIO conseguenti all'uso di laser. Le complicanze della procedura, oltre all'aumento transitorio della PIO e danni corneali, possono portare anche a sinechie, motivo per

cui risulta essere importante la somministrazione di antinfiammatori topici dopo la procedura [22].

## **CAPITOLO 2**

### **2.1 Approccio chirurgico al paziente glaucomatoso**

Questo tipo di approccio terapeutico viene preso in considerazione una volta che ha fallito sia il trattamento medico che mediante laser, anche se in alcuni casi particolarmente avanzati può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica, in particolare in caso di malattia glaucomatosa avanzata con escavazione della papilla ottica o alti livelli incontrollati di IOP.

I fattori da tenere in considerazione per valutare l'opzione chirurgica migliore per il paziente dipendono da:

- Tipo di glaucoma;
- Obiettivo pressorio intraoculare;
- Anamnesi (precedenti terapie, sia mediche che chirurgiche; gravità dei difetti del campo visivo);
- Profilo di rischio del paziente;
- Valutazione chirurgica;
- Preferenze del paziente [23].

### **2.2 Chirurgia penetrante: la trabeculectomia**

La trabeculectomia rappresenta ad oggi il gold standard nel trattamento della malattia glaucomatosa, in particolare del glaucoma ad angolo aperto. Il fine della procedura chirurgica è quello di andare a garantire una via alternativa al deflusso di umor acqueo, bypassando in questo modo il trabecolato, andando così a creare una comunicazione tra la camera anteriore e lo spazio sottocongiuntivale, facendo in modo che il fluido venga poi drenato dai vasi sanguigni qui presenti.

Negli anni sono state sviluppate diverse tecniche chirurgiche al fine di determinare una riduzione del valore di PIO e limitando così il conseguente danno assonale; a partire da quella che veniva definita come una chirurgia a tutto spessore, che però causava nel postoperatorio un ipotono di notevole entità, associato ad un alto rischio

di complicanze. Ad oggi, la principale tecnica chirurgica utilizzata nella patologia glaucomatosa è una trabeculectomia definita a spessore parziale.

I fattori da valutare nella chirurgia e che influiscono nel risultato finale sono:

- Età del paziente, infatti i pazienti più giovani presentano un maggior rischio di eventi avversi [24];
- Diabete; più in generale comorbidità associate;
- Etnia africana;
- Valori preoperatori di IOP;
- Neovascolarizzazione;
- Uveite;
- Precedente fallimento chirurgico;
- Utilizzo protratto pregresso di farmaci topici [25].

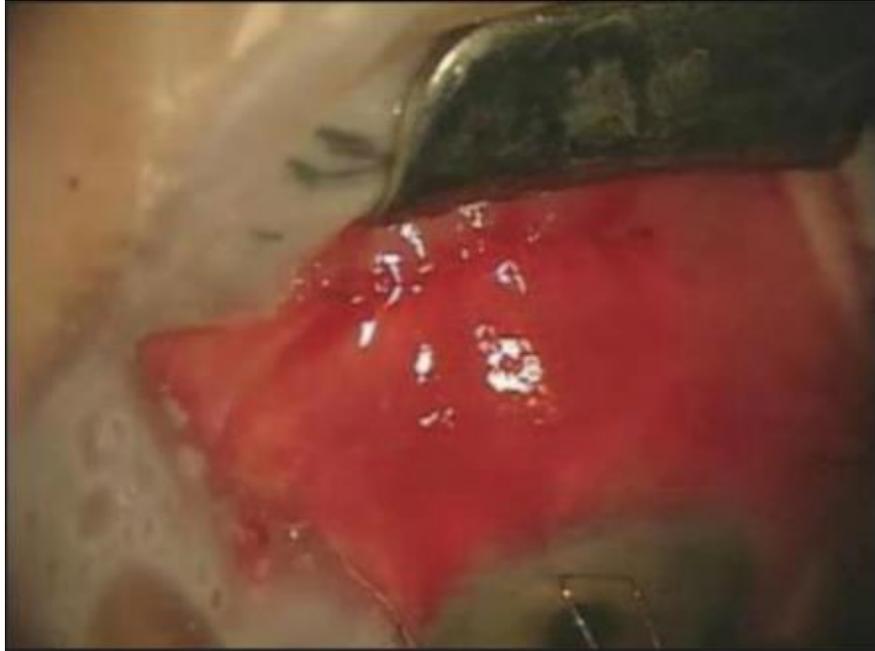
### **2.2.1 Tecnica chirurgica**

Le fasi della tecnica chirurgica sono così rappresentate:

1. **SCELTA DELLA SEDE:** l'intervento viene di solito eseguito a livello del quadrante superiore dell'occhio, in quanto la bozza risulta coperta e protetta dalla palpebra superiore, per cui al fine di accedere facilmente a questo settore è necessario eseguire una sutura trazionale a livello del retto superiore o del limbus corneale, che permette di ruotare il bulbo oculare inferiormente;
2. **ANESTESIA:** viene eseguita un'anestesia peri bulbare con lidocaina, bupivacaina e ialuronidasi;
3. **CREAZIONE DEL LEMBO CONGIUNTIVALE:** può essere eseguito un taglio a livello del fornice congiuntivale o del limbus. [26]Entrambe le tecniche sono risultate efficaci, ed ognuna di queste presenta svantaggi e vantaggi: ad esempio, eseguire un taglio a livello del fornice permette una migliore esposizione, oltre ad essere più rapida da suturare, ma spesso non consente una chiusura a tenuta stagna; al contrario la creazione di un lembo con base limbare è tecnicamente più impegnativo, ma permette un'ottima sutura stagna e una maggior riduzione dei valori di PIO nel postoperatorio;

4. **CREAZIONE DELLO SPORTELLO SCLERALE:** di dimensioni pari a circa  $3.5 \times 3.5 \times 3.5$  mm, di forma rettangolare, con uno spessore pari a circa  $\frac{1}{2}$  rispetto allo spessore totale della sclera; nel caso in cui fosse troppo sottile o spesso potrebbe risultare difficile da manipolare durante la chirurgia.
5. **PARACENTESI:** al fine di ottenere accesso alla camera anteriore per poter gestire il tono intraoculare durante la chirurgia e nell'immediato postoperatorio;
6. **SCLERECTOMIA:** asportando un blocco di tessuto a livello della giunzione corneosclerale tramite un punch o delle forbici. Questa rappresenta una fase ad alto rischio di sanguinamenti, che possono essere controllati mediante cauterio o epinefrina;
7. **IRIDECTOMIA:** eseguita in sede periferica dell'iride, al fine di prevenire l'ostruzione della sclerotomia da parte dell'iride stessa, senza estendersi però troppo anteriormente, le sue dimensioni dovrebbero essere leggermente più grandi rispetto a quelle della sclerotomia;
8. **CHIUSURA DELLO SPORTELLO SCLERALE:** al fine di ridurre il rischio di ipotono del postoperatorio, viene usato un filo di nylon 10-0 per suturare lo sportello sclerale. Una volta che lo sportello è stato chiuso, è utile iniettare, mediante la paracentesi all'interno della camera anteriore soluzione salina bilanciata al fine di evitare una riduzione brusca della IOP e valutare la filtrazione della bozza. Nel caso in cui i valori di IOP rimanessero alti, può essere utile allentare la sutura o rimuovere alcuni punti o, nei casi in cui questo problema si prolungasse, riaprire lo sportello e controllare che non vi siano ostacoli alla sclerectomia.
9. **SUTURA CONGIUNTIVALE:** nel caso in cui il taglio venga effettuato a livello del fornice viene eseguita solitamente una sutura continua; se viene effettuato a livello del limbus invece vengono di solito apposti dei punti di sutura staccati con filo riassorbibile, come vycril.

Al termine della chirurgia, può essere somministrato 5 mg di desametasone fosfato in sede sottocongiuntivale, nel sito opposto rispetto alla sede della bozza filtrante, a cui si può aggiungere dell'antibiotico, ed infine l'occhio viene coperto mediante una medicazione.



*Figura 1 Aspetto finale della trabeculectomia, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma*

### **2.2.3 Agenti antifibrotici nella trabeculectomia**

Questi farmaci hanno acquisito negli anni un ruolo sempre più importante al fine di migliorare il risultato della chirurgia nel postoperatorio. Le principali molecole appartenenti a questa classe sono la mitomicina (MMC) e il 5 fluorouracile (5-FU), entrambi agiscono andando a diminuire il rischio di fibrosi sottocongiuntivale, principale causa di fallimento della bozza filtrante.

Andando ad analizzare la loro azione del dettaglio:

- MMC è un antineoplastico, nonché anche un antibiotico, che agisce come agente alchilante causando il blocco della sintesi del DNA e delle proteine e determinando di conseguenza morte cellulare;
- 5-FU è un analogo delle pirimidine, che viene incorporato nella catena di RNA e DNA, bloccandone la sintesi.

Tra i due, la MMC è più usata, dal momento che risulta essere molto più potente rispetto al 5-FU (circa 100 volte in più) e causa anche meno tossicità corneale rispetto all'analogo delle pirimidine [27]. La MMC viene utilizzata sia direttamente in sede intraoperatoria, tramite carta bibula imbevuta di farmaco contenente una dose pari a 0.2 - 0.4 mg/mL, o anche nel post-operatorio, durante i controlli ambulatoriali, al fine di ridurre la cicatrizzazione sottocongiuntivale [28] [29].

### **2.2.2 Gestione postoperatoria della trabeculectomia**

Il postoperatorio rappresenta un momento cruciale e molto delicato per il raggiungimento del target pressorio.

Per quanto riguarda la terapia medica che viene utilizzata nel postoperatorio, essa comprende:

- Steroidi topici, utilizzati per almeno 8-12 settimane dopo la chirurgia, al fine di evitare cicatrizzazione della bozza, inibendo i fibroblasti oltre che ridurre l'infiammazione;
- Cicloplegici, quali atropina o scopolamina, somministrati per due volte al giorno per circa 2-3 settimane dopo l'intervento al fine di mantenere la camera anteriore profonda ed evitare la formazione di sinechie;
- Antibiotici ad uso topico, somministrati per circa 2-4 settimane.

Per quanto riguarda invece le manovre parachirurgiche che possono essere eseguite nel postoperatorio, anche in regime ambulatoriale in quanto eseguibili anche alla lampada a fessura (LAF), esse comprendono:

- Needling della bozza filtrante, dopo aver eseguito un'anestesia topica a base di benoxinato e aver instillato iodopovidone, viene inserito un ago di circa 25-30 Gauge a livello dello spazio sottocongiuntivale, viene quindi iniettato anestetico a base di lidocaina vicino al lembo sclerale, andando così a determinare un innalzamento della congiuntiva; successivamente, la punta dell'ago viene inserita dentro la bozza filtrante al fine di andare a sbrigliare eventuali zone di fibrosi.

- Iniezione di mitomicina (MMC) sottocongiuntivale, dopo aver eseguito un'anestesia topica a base di benoxinato e dopo aver instillato iodopovidone, viene inserito un ago di circa 25-30 Gauge a livello dello spazio sottocongiuntivale, viene quindi iniettato 0,1 ml di MMC lontano dalla bozza filtrante al fine di evitare reflusso di MMC in camera anteriore in quanto tossica, viene poi massaggiato il sito di iniezione con un tampone ovattato, al fine di diffondere la MMC sotto la congiuntiva ed evitare il reflusso sull'epitelio corneale. Questa può avvenire anche contestualmente a manovre di needling della bozza.

Inoltre, se nel post-operatorio permangono valori più alti di IOP rispetto al target, se la compliance del paziente è sufficiente, si può insegnare al paziente la corretta esecuzione di automassaggi oculari, svolti esercitando una debole pressione digitale transpalpebrale a livello del polo superiore dell'occhio, con palpebra superiore abbassata, al fine di favorire il passaggio di umor acqueo dalla camera anteriore alla bozza filtrante.

È fortemente consigliato al paziente di non compiere sforzi fisici nel primo periodo postoperatorio, per evitare ipotoni post-operatori acuti con eventuali complicanze quali atalamia, distacchi di coroide o maculopatia da ipotono.

#### **2.2.4 Complicanze della trabeculectomia**

Per quanto riguarda le complicanze della chirurgia filtrante, queste possono avvenire nonostante l'intervento chirurgico e il postoperatorio vengano seguiti dal paziente nella maniera più adeguata possibile. Importante, al fine di ridurre il tasso di complicanze, è sia prendere in considerazione misure di prevenzione (come, ad esempio, utilizzare strumenti adeguati a operare una manipolazione il più gentile possibile dei tessuti, evitare di operare occhi già infiammati, attuare un'emostasi precoce, utilizzare antimetaboliti per prevenire la fibrosi), che riconoscere la presenza di queste problematiche il più precocemente possibile al fine di trattarle in modo tempestivo.

Le complicanze postoperatorie, a seconda della tempistica con cui insorgono, possono essere:

- Precoci, entro 7 giorni dalla chirurgia;
- Intermedie, fino a tre mesi dopo l'intervento;
- Tardive, dopo tre mesi dalla chirurgia.

Per quanto riguarda le possibili complicanze queste sono:

- Perdita della ferita chirurgica, si accompagna solitamente alla presenza di bassi valori di IOP; viene valutata alla lampada a fessura, chiedendo al paziente di guardare verso il basso e tramite colorazione della congiuntiva con una striscia imbevuta di fluorescina; se è presente una perdita si vede, utilizzando una luce blu, la presenza di gocce di umore acqueo con bordo fluorescente che fuoriescono dalla ferita. Questa pratica viene anche definito come test di Seidel. Se la perdita è piccola, si può trattare somministrando terapia topica e lacrime artificiali, se invece è più grossa, si può applicare una lente a contatto morbida per tamponare la perdita [30] [31];
- Distacco di coroide, solitamente in questo caso non c'è ipotono severo; il fluido si raccoglie nello spazio supracoroidale, andando a spingere in avanti il diaframma dell'iride con conseguente riduzione della camera anteriore [32] [33]. Viene trattato, in maniera conservativa, mediante cicloplegici e steroidi topici, nel caso in cui vi sia un innalzamento dei valori di IOP o edema corneale, viene eseguito un drenaggio dello spazio supracoroidale;
- Emorragia supracoroidale, situazione più seria rispetto alle precedenti e che può presentare evoluzione più drammatica, si sviluppa più frequentemente nella prima settimana postoperatoria e si associa alla presenza di ipotono. Da un punto di vista clinico, si manifesta con dolore improvviso e severo, si può trattare mediante drenaggio dello spazio supracoroidale e successivamente si può prendere in considerazione l'iniezione di aria o di olio di silicone all'interno del globo al fine di evitare il risanguinamento;
- Blocco pupillare, può presentare anche a livelli normali di IOP, è dovuto all'accumulo di umore acqueo in camera posteriore e conseguente spostamento dell'iride periferica, che va così ad occludere il sistema di drenaggio

dell'umor acqueo (aqueous misdirection). Il trattamento prevede cicloplegici o iridotomia laser;

- Infezioni, quali blebiti o endoftalmiti, complicanze frequenti e severe che possono seguire l'atto chirurgico; è importante che il medico educi i pazienti a riconoscere i segni precoci di un'infezione oculare, quali arrossamento, secrezione purulenta, sensazione di discomfort oculare e, in alcuni casi, anche disturbi visivi. I microrganismi più comunemente identificati sono Stafilococchi, Streptococchi ed *Hemophilus Influenzae* [34] [35] [36] [37] [38]. La terapia prevede l'utilizzo di antibiotici, a cui possono essere associati o meno steroidi topici e cicloplegici;
- Cisti della capsula di Tenone [39] [40];
- Cataratta post trabeculectomia, complicanza che interessa dal 22% al 47% dei pazienti [41] [42] [43], nonostante l'incidenza negli anni sia diminuita grazie all'implementazione di nuove tecniche chirurgiche risulta essere una problematica ancora abbastanza frequente; il rischio aumenta a seconda di fattori quali età, presenza di esfoliazione, iniezione di aria in camera anteriore o ancora in caso di ipotono postchirurgico precoce [44] [45];

### **2.2.5 Revisioni secondarie a fallimenti chirurgici della trabeculectomia**

Il fallimento della bozza filtrante avviene quando l'umore acqueo incontra una resistenza elevata tra la sclerectomia e l'epitelio congiuntivale, la cui principale causa è rappresentata dalla fibrosi sottocongiuntivale. In questi casi, deve essere esaminata accuratamente la possibile causa di fallimento in modo tale da eseguire successivamente una revisione chirurgica adeguata a risolvere la causa del problema. Le principali soluzioni che possono essere attuate in seguito a fallimento chirurgico della trabeculectomia sono le seguenti:

- Tornare all'utilizzo di una terapia medica, se la compliance del paziente è limitata per l'esecuzione di ulteriori manovre chirurgiche;
- Eseguire una revisione della bozza chirurgica, attraverso manovre quali flap lifting, needling, paracentesi;

- Eseguire una revisione chirurgica, mediante utilizzo di dispositivo, quali EX-PRESS o *long tube device* (Bearveldt, Valvola Ahmed, ecc )

## **2.3 Chirurgia non penetrante**

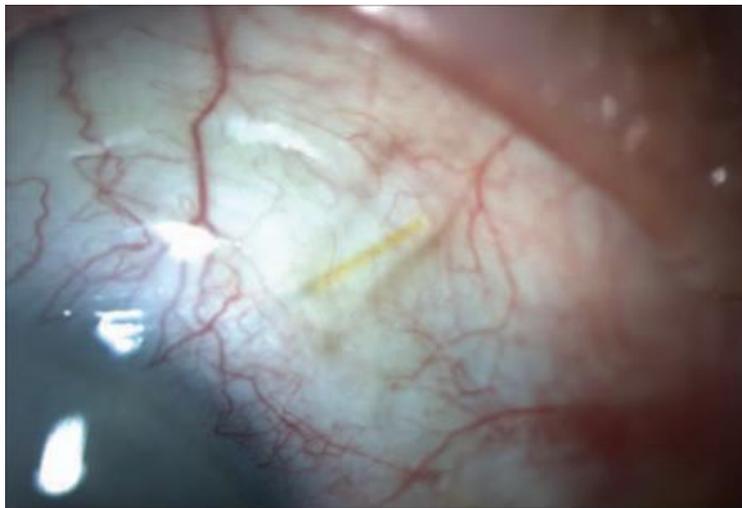
### **2.3.1 Dispositivi filtranti**

Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi dispositivi drenanti, quali lo Xen Gel Stent e Preserflo MicroShunt, che permettono sempre un controllo della IOP, ma vanno a ridurre il tasso di complicanze rispetto ai dispositivi tradizionali. Inoltre, rispetto agli impianti precedentemente descritti, questa classe di recente sviluppo presenta un tubo drenante di dimensioni minori, oltre al fatto di non essere collegato ad alcuna placca. Il loro funzionamento si basa sul medesimo meccanismo, cioè permettere il drenaggio dell'umor acqueo dalla camera anteriore allo spazio sottocongiuntivale grazie all'utilizzo di una bozza filtrante.

#### **Xen Gel Stent**

L'impianto Xen è stato approvato nel 2016 da FDA per il trattamento del glaucoma refrattario. Una volta che viene impiantato nell'occhio, perde la sua consistenza dura e diventa più morbido in seguito ad idratazione. La prima cosa che lo differenzia dagli impianti tradizionali sono sicuramente le sue dimensioni: risulta essere più piccolo, è infatti lungo circa 6 mm, con un diametro interno pari a 45- $\mu\text{m}$  o 63  $\mu\text{m}$ . Al contrario dei dispositivi tradizionali, questo può anche essere impiantato nello spazio sottocongiuntivale, tramite un approccio definito ab interno, senza necessità di tagliare e suturare la congiuntiva [46], andando a diminuire il rischio di perdita da parte della bozza filtrante. Il device si trova incorporato dentro un ago di 27 gauge che viene inserito nell'occhio tramite un'incisione eseguita nella cornea nel settore inferotemporale, fino ad arrivare a posizionarlo nello spazio sottocongiuntivale. Anche in questo caso, possono essere svolte delle manovre parachirurgiche nel postoperatorio durante i controlli periodici ambulatoriali, se il tono pressorio non è adeguatamente controllato, quali:

- Needling, dopo aver eseguito un'anestesia topica a base di benoxinato e aver instillato iodopovidone, viene inserito un ago di circa 25-30 Gauge a livello dello spazio sottocongiuntivale, viene quindi iniettato anestetico a base di lidocaina e, successivamente, la punta dell'ago viene inserita dentro il lume del dispositivo filtrante al fine di sbrigliare la possibile presenza di aderenze;
- Iniezione di mitomicina (MMC) sottocongiuntivale, dopo aver eseguito un'anestesia topica a base di benoxinato e aver instillato iodopovidone, viene inserito un ago di circa 25-30 Gauge a livello dello spazio sottocongiuntivale, viene quindi iniettato 0,1 ml di MMC, facendo attenzione che non raggiunga la cornea essendo tossica, e viene poi massaggiato il sito di iniezione con un tampone ovattata, al fine di diffondere la MMC sotto la congiuntiva.



*Figura 2 Impianto Xen Gel Stent*

### **Preserflo MicroShunt**

Questo device è formato da un materiale innovativo chiamato “SIBS”, particolarmente biocompatibile con l'occhio [47]. Le dimensioni sono molto simili a quelle dello Xen, con una lunghezza pari a 8.5 mm e diametro interno di 70  $\mu\text{m}$ . In questo caso il dispositivo viene impiantato nella camera anteriore utilizzando un ago di diametro pari a 25 gauge, su cui è già inserito il device, e, grazie alla presenza di

due alette laterali nel dispositivo, questo rimane fisso a livello sclerale senza spostarsi.



Figura 3 Preserflo MicroShunt

### **EX-PRESS Glaucoma Filtration Device**

Questo dispositivo è stato approvato nel 2002 dall'FDA, è fatto in metallo e non presenta valvola unidirezionale. La sua lunghezza è pari a 2.64 mm e, per quanto riguarda il diametro del lume interno è disponibile in due versioni, quali 50 o 200  $\mu\text{m}$ . Originariamente, il dispositivo era stato progettato per essere inserito direttamente sotto la congiuntiva, ma questa procedura portava a complicanze quali soprattutto erosione congiuntivale, estrusione del dispositivo e ipotono. Per questo motivo, la procedura chirurgica è stata modificata posizionando il dispositivo sotto un lembo sclerale a spessore parziale, diminuendo nettamente l'incidenza delle complicanze sopra citate.

Lo scopo di questo device, come tutti i device filtranti, è di andare ad abbassare la pressione intraoculare, drenando l'umore acqueo dalla camera anteriore allo spazio

### **The Ex-PRESS™ Mini Glaucoma Shunt**

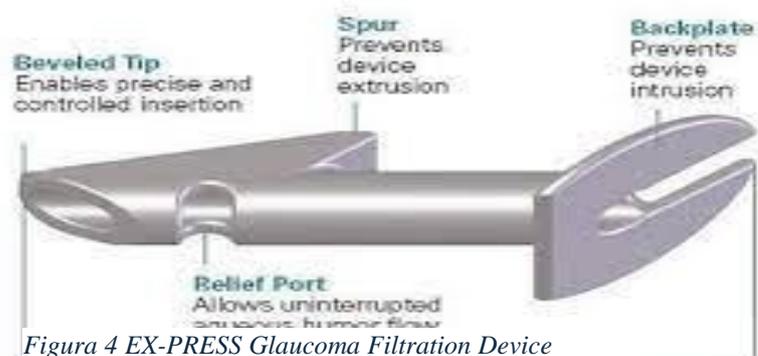


Figura 4 EX-PRESS Glaucoma Filtration Device

sottocongiuntivale. Indicazioni al suo utilizzo sono perciò la presenza di ipertono non controllato, anche secondario fallimento chirurgico filtrante. Al contrario, tra le controindicazioni configura il glaucoma ad angolo chiuso in particolar modo acuto, dato che il dispositivo viene posizionato a livello dell'angolo della camera anteriore. Inoltre, ulteriore attenzione deve essere posta nei confronti di pazienti con angolo particolarmente stretto e uveite. Non avendo molti dati per quanto riguarda il follow up a lunga durata essendo una procedura relativamente nuova, viene suggerita anche una maggior attenzione nel trattamento di pazienti giovani [48].

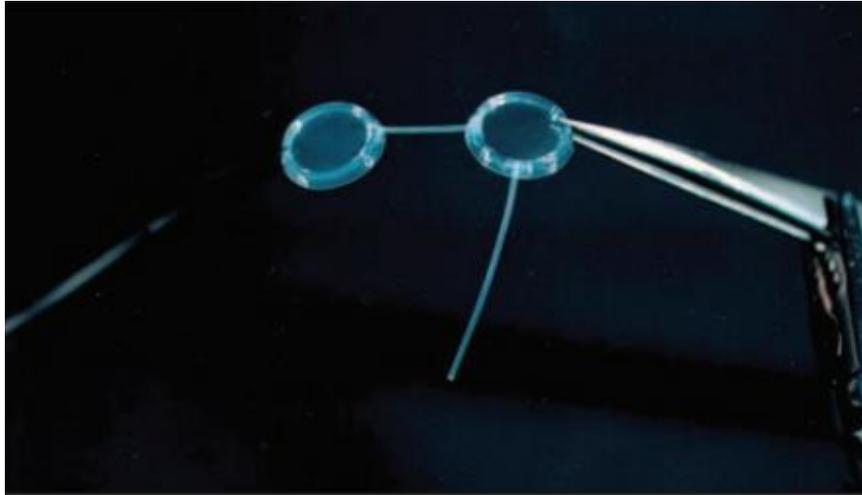
### **2.3.2 Long tube device**

L'uso di impianti drenanti retroequatoriali è stato introdotto da Molteno a partire dal 1968 al fine di trattare le forme di glaucoma refrattarie alla trabeculectomia [49] [50] [51] [52]. Ad oggi esistono diverse tipologie di impianti e, una prima classificazione che si può fare per identificarli è la presenza o meno di una valvola all'interno; la quale permette la presenza di un deflusso di umor acqueo in senso unidirezionale. I device che includono la presenza di questa valvola sono ad esempio l'AGV (Valvola per il Glaucoma Ahmed) e la valvola di Krupin; mentre i dispositivi che non presentano la valvola sono ad esempio l'impianto di Molteno e di Baerveldt. In quest'ultima categoria di dispositivi, non essendoci la valvola unidirezionale, il flusso è bidirezionale e non vi è una restrizione alla direzione del flusso, motivo per il quale devono essere prese in considerazione manovre aggiuntive, sia intra che postoperatorie, al fine di prevenire l'ipotono che potrebbe presentarsi in seguito ad un flusso eccessivo di liquido non regolato all'interno del tubicino di drenaggio.

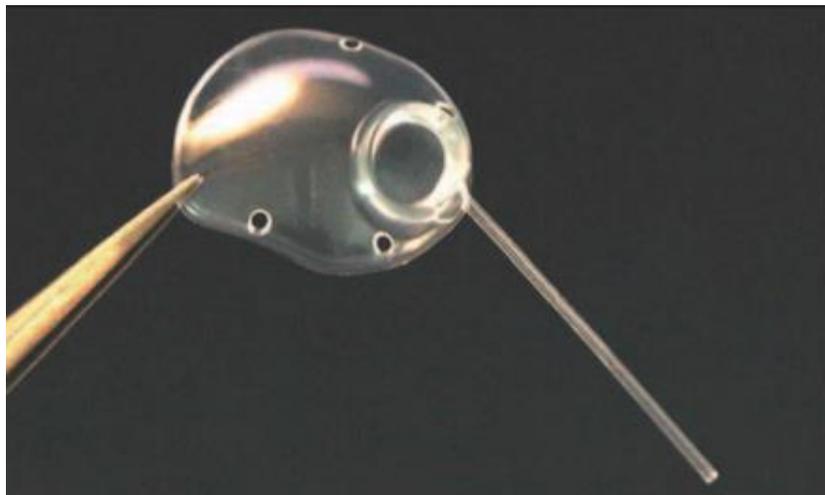
#### **Impianto di Molteno**

L'impianto di Molteno è una tipologia di device caratterizzata dall'assenza di valvola unidirezionale, è formato da un tubicino di silicone, connesso a una o due placche che possono essere formate da materiale rigido o mobile. Il diametro interno ed esterno del tubicino è rispettivamente pari a 0.33 mm e 0.63 mm. La presenza di due piastre nel dispositivo sembra essere correlato ad un maggior controllo della IOP grazie alla presenza di una area più grande, ma risulta essere associato ad un maggior

rischio di ipotono postoperatorio [53]. Ad oggi, la ricerca relativa all'applicazione di questi dispositivi ha il fine di diminuire ulteriormente l'incidenza di queste complicanze postoperatorie.



*Figura 6 Impianto di Molteno a doppia piastra, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma*



*Figura 5 Impianto di Molteno a singola piastra, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma*

### **Valvola Ahmed**

Questo device, con un diametro interno di 0.3 mm ed esterno pari a 0.64 mm, consiste in un tubo di silicone connesso ad una valvola sensibile alla pressione, disponibile come impianto connesso a singola o a doppia piastra.



Figura 7 Valvola Ahmed, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma

### **Impianto di Baerveldt**

È un dispositivo formato da un tubicino in silicone con diametro interno pari a 0.3 mm ed esterno di 0.64 mm, connesso ad una piastra di silicone impregnata di un sottile strato di bario, che la rende identificabile in radiografia. Questa tipologia di device è caratterizzata dalla presenza di quattro fenestrature a livello del corpo dell'impianto al fine di permettere la crescita di una capsula fibrosa tra la superficie anteriore congiuntivale e la parete posteriore della sclera e di minimizzare i disturbi relativi ai movimenti oculari estrinseci.

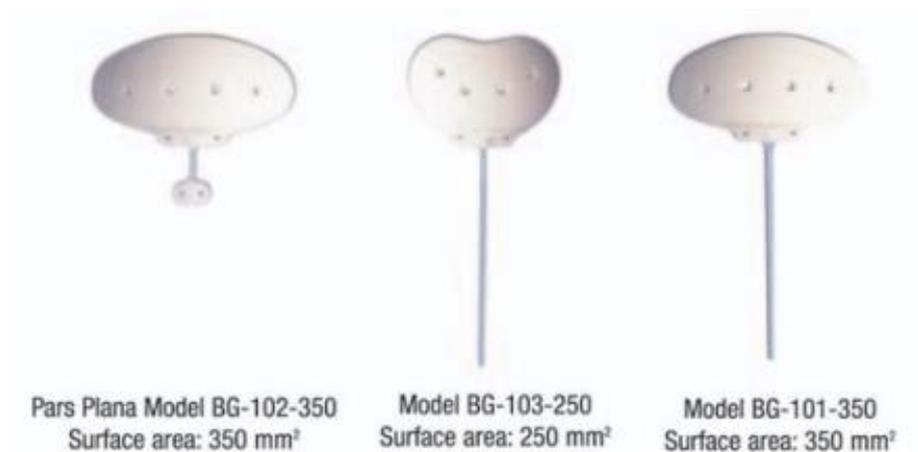
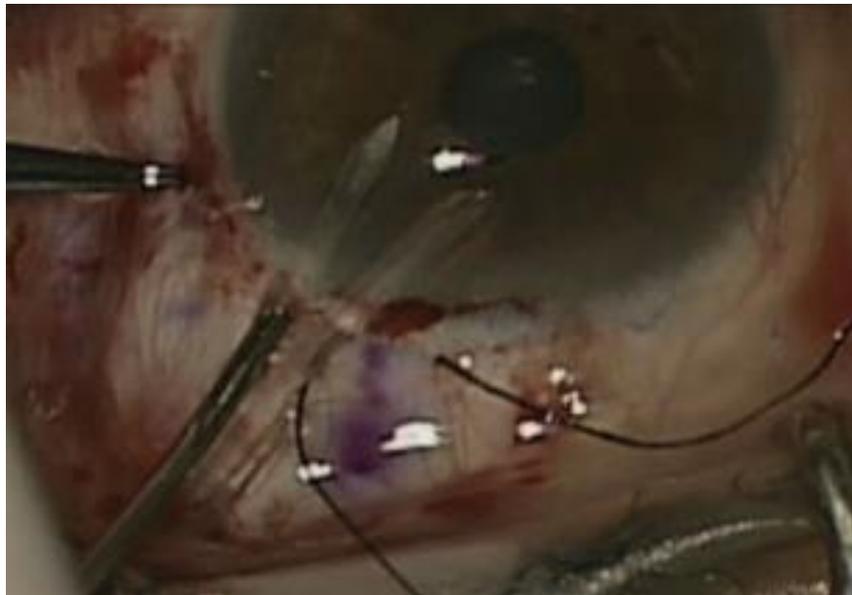


Figura 8 Diverse tipologie di impianto di Baerveldt, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma

Le principali indicazioni per l'utilizzo di questi dispositivi sono:

- Precedente fallimento della trabeculectomia;

- Cicatrizzazione congiuntivale dovuta a procedure chirurgiche eseguite in precedenza;
- Neovascolarizzazione;
- Glaucoma traumatico;
- Glaucoma uveitico [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60];
- Glaucoma congenito o giovanile;
- Sindrome endoteliale iridocorneale;
- Bassa conta epiteliale corneale;
- Glaucoma afachico o pseudofachico [61] [62] [63] [64];
- In pazienti ad alto rischio di complicanze in seguito a trabeculectomia.



*Figura 9 Posizionamento di dispositivo filtrante, dal libro Chandler and Grant's Glaucoma*

Nella valutazione clinica preoperatoria del paziente, bisogna andare a considerare il grado di mobilità della congiuntiva, in modo tale da identificare il miglior quadrante in cui inserire l'impianto drenante, facendo particolare attenzione alle zone in cui la sclera risulta essere più sottile perché potrebbe andare incontro a perforazione al momento in cui viene ancorata la placca.

Importante è poi studiare l'iride, al fine di indagare la presenza di neovascolarizzazione che può portare all'uso preoperatorio di farmaci anti-neoangiogenesi per ridurre il rischio di sanguinamenti, e l'ampiezza della camera

anteriore, al fine di inserire in sicurezza l'impianto di drenaggio senza il rischio di toccare l'iride o la cornea.

Sempre in questa fase, rientrano le valutazioni relative alla selezione della giusta tipologia di device da impiantare: il principale fattore determinante la scelta dell'impianto è l'obiettivo pressorio intraoculare che si vuole raggiungere; infatti, i dispositivi contenenti una valvola permettono un controllo immediato dell'IOP e un tasso più basso di ipotono postoperatorio, al contrario gli impianti senza valvola determinano una riduzione dell'IOP solo quando avviene la reazione fibrosa tissutale, quindi in un secondo tempo. Altri fattori che possono influire nella riduzione della IOP sono il materiale e le dimensioni della placca collegata al device.

### **2.3.3 Complicanze legate all'impianto di dispositivo filtrante**

Come precedentemente affermato, soprattutto nei dispositivi senza valvola, una delle principali complicanze è legata allo sviluppo di ipotono precoce postoperatorio. Per evitare ciò sono state messe a punto alcune tecniche preventive, quali:

- Una sutura stent a livello del lume del device [65], quindi un'occlusione interna, rimossa una volta che si è formata la reazione fibrosa da parte del tessuto per far defluire l'umor acqueo;
- Legatura del device, cioè il posizionamento di un'occlusione esterna [66] [67], rimossa circa 4-6 settimane dopo la chirurgia, in modo tale da consentire la formazione di tessuto fibroso attorno alla capsula che possa ostruire l'efflusso di umor acqueo e ridurre il conseguente rischio di ipotono precoce;
- Eseguire la procedura in due tempi [68], ultima opzione, in cui in un primo tempo viene inserita la placca e il tubicino in silicone viene lasciato libero nello spazio sottocongiuntivale, senza entrare nell'occhio; ed in un secondo tempo, dopo 4-6 settimane, quando si è formata una capsula di tessuto fibroso attorno al device, il tubicino viene inserito in camera anteriore per portare a termine la procedura chirurgica. Ovviamente quest'ultima opzione è controindicata in caso di alti livelli di IOP preoperatori, dato che la

diminuzione del tono endoculare può avvenire solo quando è stata portata a termine anche la seconda fase.

Altre complicanze legate all'inserimento di un impianto drenante possono essere:

- Malfunzionamento valvolare, complicanza rara in quanto tutte le valvole vengono testate prima della procedura chirurgica mediante iniezione di soluzione salina [69];
- Ifema, cioè la raccolta di sangue nella camera anteriore dell'occhio, più frequente in caso di presenza di neovascolarizzazione, nella maggior parte dei casi regredisce in modo spontaneo, oggigiorno inoltre risulta essere una complicanza meno frequente grazie all'utilizzo di farmaci anti-neoangiogenesi nel preoperatorio in questi casi;
- Perforazione sclerale, rara complicanza che può avvenire in seguito al posizionamento della placca nella sclera, bisogna fare particolare attenzione per evitare questa complicanza quando vengono trattati tessuti di pazienti che presentano patologie relative al collagene in quanto possono presentare conseguente assottigliamento del tessuto sclerale;
- Problemi relativi al tubicino di drenaggio, bisogna fare attenzione al posizionamento del tubo in camera anteriore, ad una distanza minima pari a 0.5-1.5 mm dal limbo, altrimenti se venisse posizionato troppo anteriormente o posteriormente si potrebbe incorrere a problematiche quali rispettivamente danno all'epitelio corneale o infiammazione dell'iride o addirittura, in alcuni rari casi, la formazione di cataratta in seguito a interessamento della parte anteriore del cristallino [70]. Il tubo può anche occludersi e in questo caso può essere necessario l'uso del laser [71] o, nei casi più gravi, potrebbe essere necessario ritornare in sala operatoria;
- Erosione del tubo, spesso conseguente ad un patch di tessuto troppo sottile;
- Endoftalmite, più comune nel paziente pediatrico [72];
- Migrazione o espulsione della placca, meno comuni, spesso in seguito ad un posizionamento della placca troppo anteriore;
- Edema corneale;

- Strabismo, in particolare se l'impianto viene posizionato in sede inferiore, è conseguente all'effetto massa dato dalla placca posizionata e successivo danneggiamento della muscolatura estrinseca oculare [73] [74] [75];
- Ipertono, in seguito ad aumento dei livelli di IOP, tra 30 e 50 mmHg, può avvenire dalle 2 a 6 settimane postoperatorie, soprattutto in seguito all'uso di impianti con valvole [76] [77]. I fattori di rischio connessi a questo tipo di complicanza sono sesso maschile, precedente trabeculoplastica, precedente chirurgia congiuntivale, uso preoperatorio di beta bloccanti, glaucoma neovascolare o uveitico [78].

## **2.4 Altre tecniche chirurgiche**

### **2.4.1 Ciclodialisi**

Questa procedura viene spesso eseguita in caso di copresenza di glaucoma e cataratta [79], in questo caso la riduzione della IOP viene ottenuta sia facendo defluire l'umor acqueo che si è raccolto tramite una fenditura, permettendone il drenaggio attraverso vie non fisiologiche [80] [81], sia probabilmente anche grazie ad una ridotta produzione dello stesso [82]. La tecnica chirurgica prevede in questo caso l'esecuzione di un'incisione a livello della cornea inferiore, successivamente viene eseguito un taglio circonferenziale a livello della congiuntiva, a circa 4-5 mm dal limbus, e un'altra incisione circonferenziale a livello della sclera, al fine di separare il tessuto sclerale dal corpo ciliare, tramite l'aiuto di una piccola spatola inserita attraverso lo spazio sopracoroidale [83]. La complicanza maggiore di questa procedura è data dai sanguinamenti, che possono essere arrestati andando ad iniettare aria all'interno.

### **2.4.2 Approccio sopracoroidale**

Consiste nello sfruttare lo spazio sopracoroidale, anche mediante inserimento di device filtranti, al fine di drenare il fluido al fine di controllare i valori di IOP. Al momento queste tecniche sono ancora in fase di studio, in quanto mancano di solide evidenze scientifiche.

Un esempio di questa tipologia di trattamenti chirurgici è la Deep Light Glaucoma Treatment System, un device che permette di ridurre la IOP senza la formazione di una bozza filtrante [84]. È formato da tanti microtubuli che formano un ponte tra lo spazio supracoroidale e la camera anteriore e il gradiente pressorio fisiologicamente presente tra queste due zone consente il deflusso di umor acqueo tramite questo shunt.

### 2.4.3 Chirurgia del canale di Schelmm

Questa forma di chirurgia ha catturato negli ultimi anni sempre più interesse, in quanto si va ad operare direttamente sulla via fisiologica che naturalmente drena l'umor acqueo. A questa categoria appartengono tecniche chirurgiche note come MIGS (*minimally invase glaucoma surgery*) e possiamo riconoscere in generale due tipi di approcci:

- *Ab externo*; a cui appartengono tecniche quali **NPDS** (NonPenetrating Deep Sclerectomy [85] [86], in questo caso viene eseguito prima un lembo superficiale e poi profondo di sclera, fino a che non si visualizza un sottile strato bluastro che rappresenta l'uvea, in cui può essere impiantato e suturato un dispositivo noto come Aquaflow o può essere lasciato vuoto, creando così un "lago sclerale" in cui viene drenato l'umor acqueo e viene abbassata la IOP) e la **Canaloplastica** [87] (anche in questo caso viene prima eseguito un lembo sclerale superficiale e successivamente uno più profondo e, dopo aver individuato ed esposto il canale di Schlemm, viene inserito all'interno un microcatetere, viene fatto avanzare fino a che non raggiunge il canale e viene eseguita una sutura a 360 gradi del canale);
- *Ab interno*, che ha sostituito di gran lunga le prime due, e comprende tecniche chirurgiche quali **Canaloplastica** o **Viscodilatazione ab interno** (in questo caso anziché creare un lembo sclerale, viene eseguita una piccola incisione al fine di identificare il canale mediante goniotomia e viene sempre eseguita una sutura a 360 gradi mediante introduzione di un microcatetere, utilizzando questa tecnica può essere anche iniettato materiale viscoso all'interno del canale) e **Stenting/Microbypass Trabeculare ab interno** (tramite l'iStent

[88], utilizzato per il trattamento del glaucoma in combinazione col trattamento chirurgico della cataratta).

## **CAPITOLO 3**

### **3.1 Obiettivo dello studio**

Lo scopo dello studio, condotto in ambito farmacoeconomico, è andare ad analizzare e confrontare i costi effettivi di due diverse tecniche chirurgiche utilizzate per trattare la patologia glaucomatosa, la trabeculectomia o l'impianto di Xen-gel stent (XEN), e del loro relativo follow up post-operatorio.

Lo studio effettuato è uno studio retrospettivo osservazionale in cui sono stati presi in considerazione i dati di 118 pazienti affetti da glaucoma ed operati mediante una delle due possibili alternative chirurgiche, così suddivisi:

- 26 pazienti, sottoposti a trabeculectomia;
- 92 pazienti, sottoposti ad impianto Xen.

Il periodo scelto per la raccolta dei dati va da gennaio 2016 fino a luglio 2019. È stato scelto di analizzare il triennio in questione in quanto a partire da gennaio 2020 con l'avvento della pandemia da Covid-19, il numero di pazienti operati è diminuito.

Oltre i costi riguardanti esclusivamente l'atto chirurgico, sono stati analizzati i costi relativi al follow up dei pazienti, per un periodo pari a sette mesi a partire dalla data dell'intervento, periodo ritenuto idoneo per analizzare eventuali revisioni o manovre post-operatorie eseguite sui singoli pazienti.

I dati relativi ai costi delle prestazioni e dello strumentario utilizzato sono stati ottenuti tramite l'aiuto della direzione sanitaria dell'Ospedale San Martino.

### **3.2 Costi della chirurgia**

Per quanto concerne i costi relativi alla chirurgia per ogni singolo paziente, questi comprendono sia costi comuni tra le due opzioni chirurgiche, che costi specifici relativi alle differenti tecniche.

I costi comuni sono rappresentati da:

- esami preoperatori, che includono visita oculistica preoperatoria, esami del sangue ed elettrocardiogramma, pari a 90 €;

- mitomicina somministrata in sede di intervento, pari a 16,48 €;
- strumenti monouso fissi, per un totale di 12,27 €, prezzo che comprende guanti sterili (0,84 €), bss (soluzione di sodio cloruro, 0,48 €), betadine (0,50 €), oftasteril (4,13 €), tobradex (0,87 €), coque (0,19 €), pilocarpina (0,24 €), ago cannula (0,88 €), tagliente (3,36 €), siringa (0,03 €), ago (0,03 €) e mannitolo (0,66 €);

Oltre a questi costi comuni, vi sono dei costi specifici che variano in base al tipo di intervento chirurgico.

Per la trabeculectomia, è stato valutato per ogni paziente:

- il costo della sala operatoria è direttamente proporzionale alla durata dell'intervento ed è stimato dalla direzione sanitaria a circa 5 €/min, che per l'intervento di trabeculectomia (che ha una durata media di 39 minuti) equivale ad un costo medio della sala di € 195;
- il costo dell'anestesia, in questo caso di tipo peribulbare, pari a 20,16 €, comprensivo di jaluronidasi (19,67 €) e ropivacaina (0,49 €);
- il costo di strumenti monouso specifici per l'intervento, pari a 17,01 €, comprensivo di tamponi ovattati (0,03 €), tagliente di tipo bevel up (4,20 €), carta bibula (0,08 €) e diatermia (12,7 €);
- il costo dei fili di sutura, pari a 14,36 €, comprensivo di filo di nylon (4,60 €), di seta (2,43 €) e vycril (7,33 €).

Per lo Xen, è stato valutato per ogni paziente:

- il costo della sala operatoria, come già citato prima, è stimato dalla direzione sanitaria a circa 5 €/min e per lo Xen (la cui durata della procedura è decisamente più ridotta, pari ad una media di circa 16 minuti) equivale ad un costo medio della sala chirurgica di € 83,30;
- il costo del device, cioè dello Xen-gel stent (45 o 63), pari a 978,15 €;
- il costo dell'anestesia, in questo caso di tipo locale, pari a 8,15 €, comprensivo di lidocaina (0,15 €) e benoxinato (8,00 €);
- il costo del viscoat, pari a 48,80 €;

Sommando le singole voci, si ottiene un valore medio complessivo della chirurgia a paziente pari a:

- 365,28 € per la trabeculectomia;
- 1237,2 € per lo Xen.

Come si può notare, il maggior costo della chirurgia relativa all'impianto dello Xen è dovuto proprio all'utilizzo del dispositivo stesso, pari a 978,15 €; mentre la trabeculectomia, non prevedendo l'uso di nessun tipo di dispositivo specifico, risulta essere più economica.

Un dato da sottolineare riguarda la durata dell'intervento chirurgico e di conseguenza il costo relativo alla sala chirurgica: la durata della chirurgia della trabeculectomia risulta essere infatti più lunga, rispetto all'impianto Xen, con conseguente aumento del costo della sala operatoria.

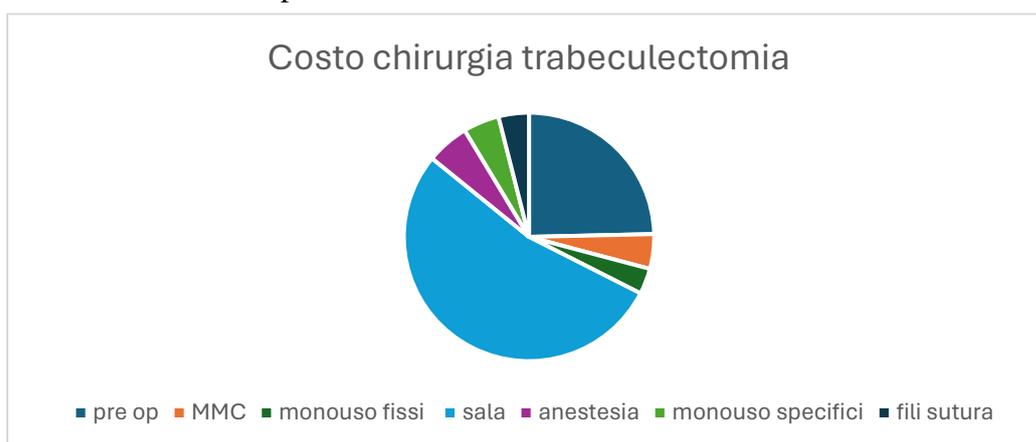


Tabella 1 Riepilogo dei costi della trabeculectomia

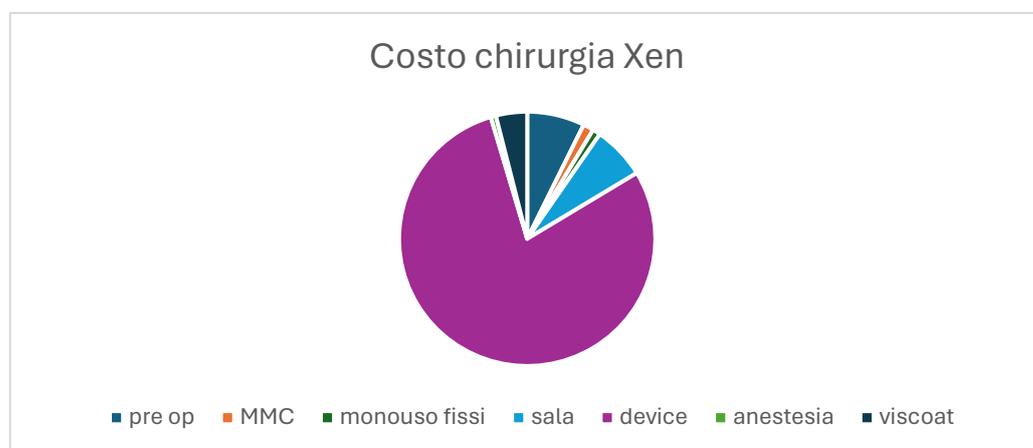


Tabella 2 Riepilogo dei costi dello Xen

Analizzando in particolare la durata dell'intervento della chirurgia dello Xen si può osservare la presenza di un trend in discesa per quanto riguarda il triennio in esame, passando da una media iniziale di circa 19 minuti nel 2016, a 16 minuti nel 2017 ed infine 15 minuti nel 2018. Questo può essere spiegato dalla curva di apprendimento tipica di una nuova opzione chirurgica, con conseguente maggior confidenza e conoscenza della tecnica, necessitando così di un tempo minore per essere svolta, e determinando di conseguenza anche una riduzione dei costi relativi alla sala operatoria.

Questi fattori relativi alla durata dell'atto chirurgico potrebbero giocare un importante ruolo favorente la promozione dell'utilizzo dell'impianto Xen, in quanto la minor durata dell'intervento permette di ridurre i costi relativi all'utilizzo della sala chirurgica ma soprattutto di trattare un numero più ampio di pazienti rispetto alla trabeculectomia (nello stesso tempo in cui viene eseguita una trabeculectomia, potrebbero essere eseguiti circa tre impianti Xen).

Una considerazione importante da fare riguardo ai costi della chirurgia è sul DRG: questo acronimo indica quello che viene definito come Raggruppamento Omogeneo di Diagnosi, dall'inglese Diagnosis Related Group, cioè una metodica che prevede una classificazione dei pazienti una volta dimessi da strutture sanitarie a seconda di quelle che sono state le spese relative al loro trattamento [89], ed in base alle quale viene concesso un rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale alla struttura ospedaliera. Il DRG per la chirurgia della trabeculectomia e dell'impianto Xen in Liguria è uguale ed è pari a 1522 €, ripartito come dimostra nel grafico sottostante fornito dalla direzione sanitaria dell'Ospedale San Martino:

<b>COSTI</b>	<b>PERCENTUALI</b>
APPARECCHIATURE	4%
ASSISTENZA GIORNALIERA	7%
COSTI AZIENDALI GENERALI	14%
DIAGNOSTICA	15%
DISPOSITIVI	7%
FARMACI	3%
INFERMIERI	15%

MEDICI	13%
SSOO	19%
UTENZE	1%
	100 %

Nonostante il DRG risulti essere uguale per entrambe le procedure, le due chirurgie presentano però, come abbiamo precedentemente visto, due costi diversi:

- per la trabeculectomia =  $1522 \text{ €} - 365,28 \text{ €} = 1156,72 \text{ €}$

- per lo Xen =  $1522 \text{ €} - 1237,2 \text{ €} = 284,8 \text{ €}$

Valutando quindi le differenze tra il DRG e il costo specifico delle due opzioni chirurgiche emerge che per la trabeculectomia, giacché la cifra spesa per l'intervento chirurgico è nettamente inferiore rispetto al DRG, la cifra di rimborso, escluse le spese legate all'atto operatorio equivale a 1156,72 €, mentre per l'impianto Xen, essendo un intervento più costoso, il rimanente del rimborso da parte della struttura sanitaria è inferiore, pari a 284,8 €.

Abbiamo confrontato i dati relativi al costo della chirurgia ottenuti dal nostro studio con i risultati di un altro studio [90] che ha analizzato i costi annui relativi alla gestione del paziente glaucomatoso in diversi Stati, correlando questo dato al grado di severità di malattia. Quello che è emerso da questo studio è che all'aumentare della gravità di malattia, aumentano anche le risorse spese per trattare la patologia; partendo da uno stadio 0 in cui la spesa media in Europa annua è stimata a €455 per persona fino ad arrivare ad un costo allo stadio 4 pari a €969. Nell'ultimo stadio di malattia, lo stadio 5, si può notare una lieve riduzione delle spese, con un costo pari a € 886, probabilmente perché nei pazienti in cui il danno si trova ad uno stadio molto avanzato si tende ad avere un approccio terapeutico meno aggressivo. È interessante notare come da questo studio emerga che l'Italia presenti dei costi nel trattamento della patologia inferiori rispetto a quelli degli altri Paesi presi in esame, quali Francia, Regno Unito e Germania.

### 3.3 Costi del follow up

Per quanto riguarda il follow up (FU), i dati che sono stati presi in considerazione per fare un'analisi dei costi sono:

- Costo della visita (€12,91) e tonometria (€13,93), ciascuno moltiplicato per il numero delle visite a cui è stato sottoposto ciascun paziente e di cui è poi stata fatta una media;
- Eventuale mitomicina (mmc) somministrata durante le visite di controllo, pari a €26,99, comprensivo di ago (0,03€), siringa (0,03€), guanti monouso (0,84€), lidocaina (0,15€), benoxinato (8,00€), oftasteril (4,13€);
- Eventuali procedure di needling effettuate durante i controlli, pari a €13,18, comprensivo di ago (0,03€), siringa (0,03€), lidocaina (0,15€), guanto (0,84€), benoxinato (8,00€), oftasteril (4,13€);
- Eventuale pressione focale, pari a €8,03, comprensivo di benoxinato (8,00€), siringa (0,03€);
- Eventuale paracentesi, pari a 15,49€, comprensivo di benoxinato (8,00€), tagliente (3,36€), oftasteril (4,13€);
- Eventuali ulteriori procedure extra effettuate, come rimozione di punti di sutura (€ 15,49), apposizione di lente a contatto (LAC) terapeutica (€ 28,82), iniezione di viscoat in camera anteriore (€ 48,40), iridotomia periferica con yag laser (ylpi) (€ 36,15).

Di questi dati è stata poi eseguita una media aritmetica del costo del follow up (della durata di sette mesi) per ogni singolo paziente, ottenendo i seguenti risultati:

- € 305,64 per la trabeculectomia;
- € 288,91 per lo Xen.

Come emerge quindi dai dati, il follow up risulta essere leggermente più costoso per la trabeculectomia, a causa del maggior numero di manovre post-chirurgiche eseguite, per raggiungere un ottimale target pressorio.

Inoltre, all'interno dell'analisi dei dati del follow up, abbiamo ulteriormente suddiviso i pazienti in due gruppi:

- Chi ha avuto un follow up regolare, caratterizzato dalla sola presenza di visite ambulatoriali di controllo e relative tonometrie;
- Chi ha fatto ricorso, all'interno del periodo di follow up, all'utilizzo di manovre parachirurgiche.

Per quanto riguarda la casistica, i gruppi sono così suddivisi:

- Per quanto riguarda i pazienti che hanno avuto un follow up regolare questi sono pari a un numero di 7 per la trabeculectomia e 26 per l'impianto Xen;
- Al contrario, i pazienti che hanno fatto ricorso a manovre parachirurgiche nel follow up sono pari ad un numero di 19 per la trabeculectomia e 69 per l'impianto Xen.

Oltre alla casistica, sono stati analizzati anche i dati relativi ai costi di questi pazienti, che mostrano:

- Il costo medio del follow up dei pazienti che hanno avuto un decorso postoperatorio regolare risulta essere pressochè simile tra le due manovre chirurgiche, con valori pari a 172,54 € per la trabeculectomia e 166,79 € per l'impianto Xen;
- Invece, il costo medio del follow up dei pazienti che hanno avuto necessità di eseguire manovre parachirurgiche è pari a 346,39 € nei pazienti che hanno eseguito la trabeculectomia e a 238,71 € nei pazienti che hanno inserito un impianto Xen. Questo dato è stato ulteriormente analizzato mediante T test, che ha dimostrato che la differenza non è statisticamente significativa.

### **3.4 Complicanze e revisioni**

Un ulteriore fattore preso in considerazione nello studio sono state le possibili complicanze post-chirurgiche ed eventuali revisioni chirurgiche effettuate.

Per quanto riguarda le complicanze registrate nei pazienti analizzati, queste sono differenti in base alla tecnica utilizzata.

Per la trabeculectomia:

- Pieghe corneali da ipotono
- Maculopatia da ipotono

Per lo Xen:

- Blebite
- Distacchi di coroide
- Endoftalmite

Rispetto alle revisioni chirurgiche effettuate in seguito a fallimento della prima chirurgia, queste risultano essere 16 revisioni in totale, ripartite nel seguente modo:

- Per la trabeculectomia = 1 revisione;
- Per lo Xen = 15 revisioni (16,3 %).

Possiamo perciò affermare che la quasi totalità delle revisioni sono ad appannaggio dell'impianto Xen e che 15 pazienti su 92 totali che hanno posizionato un impianto Xen, pari circa a 1/4 dei pazienti, sono andati incontro a fallimento dell'impianto stesso e conseguente revisione.

Analizzando nel dettaglio le revisioni chirurgiche:

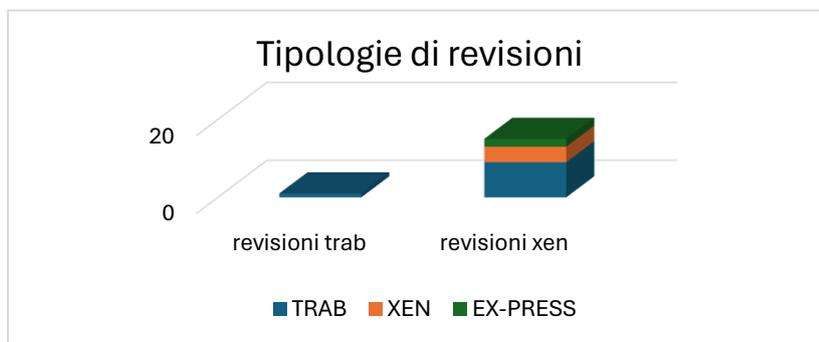


Tabella 3 Riepilogo delle revisioni post fallimento chirurgico

- 9 Xen ed 1 trabeculectomia = sono state revisionate con ulteriore trabeculectomia (costo cad. pari a €365,28);
- 4 Xen = sono state revisionate mediante un nuovo posizionamento di impianto Xen (costo cad. 1237,2 €).
- 2 Xen = sono stati revisionati con inserimento di un impianto EX-PRESS, il cui costo è pari a €1262,28 cad. (comprensivo di un costo di una chirurgia per

la trabeculectomia pari a €365,28 a cui viene sommato il costo dell'express pari a €897).

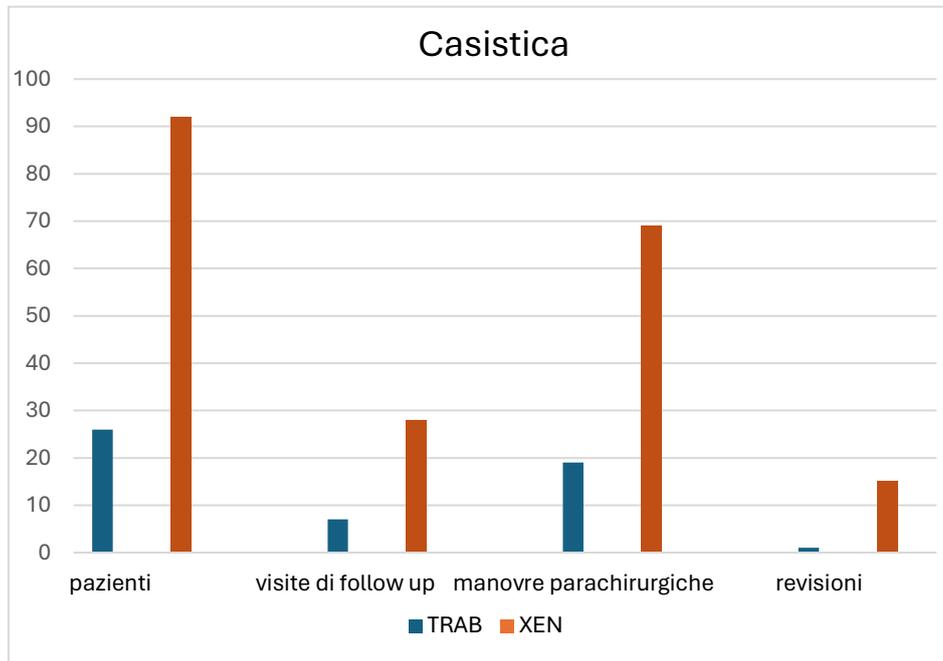


Tabella 4 Riepilogo della casistica dello studio

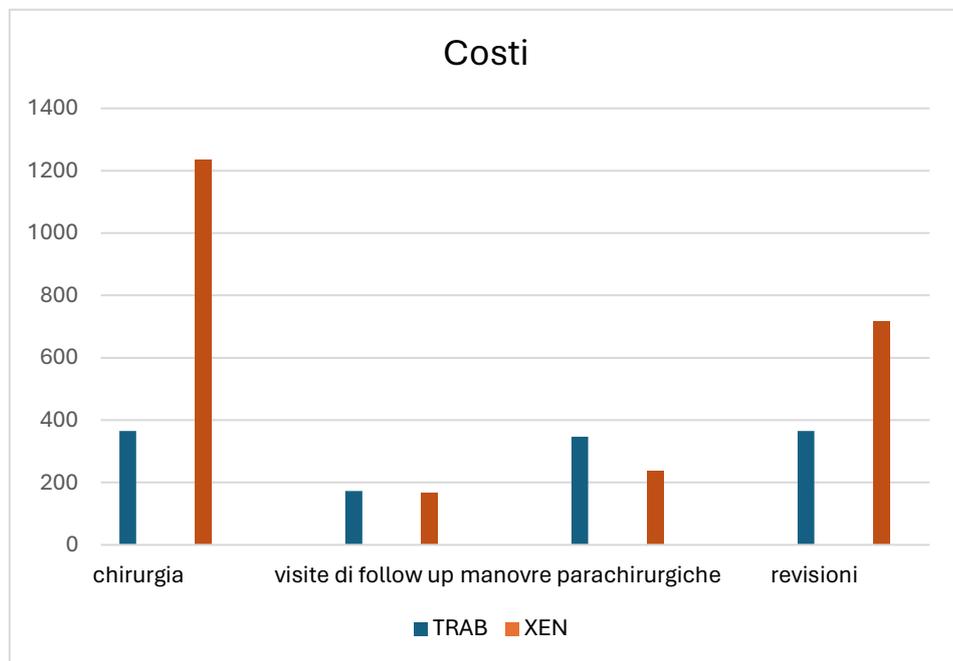


Tabella 5 Riepilogo dei costi

### **3.5 Conclusioni**

In seguito all'analisi del nostro studio, possiamo affermare che, per quanto riguarda i costi relativi alla chirurgia delle due possibili opzioni terapeutiche per la patologia glaucomatosa, l'impianto del dispositivo Xen risulta più costosa rispetto alla trabeculectomia, principalmente a causa del prezzo del dispositivo, determinando una differenza di prezzo in eccesso rispetto alla trabeculectomia pari a € 871,92.

In aggiunta, la quasi totalità dei pazienti che è andata incontro a fallimento della chirurgia con successiva revisione, ha effettuato un intervento di impianto Xen, da cui se ne deduce che, nonostante il maggior costo della procedura chirurgica, questo non correla ad una maggior efficacia a lungo termine rispetto alla trabeculectomia.

Per quanto riguarda invece il follow up dei pazienti sottoposti a queste due tipologie di chirurgia nei sette mesi postoperatori, il costo relativo all'impianto Xen risulta essere più economico rispetto a quello dei pazienti sottoposti a trabeculectomia, perché in quest'ultimo caso i dati analizzati hanno mostrato un maggior numero di manovre post-chirurgiche come paracentesi, needling e pressione focale. Questa differenza di costi non è comunque risultata statisticamente significativa.

Per concludere quindi, la tecnica della trabeculectomia ad oggi rimane il gold standard come approccio chirurgico nei pazienti con glaucoma in virtù della sua efficacia, del suo costo contenuto e del basso tasso di fallimenti e conseguenti revisioni.

Inoltre, una maggiore comprensione delle dinamiche alla base dei fallimenti postoperatori in modo tale da limitarli, potrebbe comportare una implementazione dell'utilizzo dello Xen, che sicuramente, grazie alla rapidità di esecuzione della manovra chirurgica e ad un più sicuro approccio, rappresenta una buona arma terapeutica che permetterebbe anche di trattare un numero più alto di pazienti rispetto alla trabeculectomia, permettendo inoltre una riduzione delle liste d'attesa.

## Bibliografia e Sitografia

- [1] "Glaucoma", pubblicato su *SOI - Società Italiana di Oftalmologia*,  
<https://www.sedesoi.com/patologie-visive-glaucoma/>.
- [2] European Glaucoma Society, «Classificazione e terminologia, forme congenite primarie/glaucomi infantili,» in *Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma*, Publicomm, 2020.
- [3] Kahook M. Y., Schuman J. S., «Common Open Angle Glaucoma,» in *Chandler and Grant's Glaucoma*, Slack Incorporation, 2021.
- [4] European Glaucoma Society, «Glaucoma secondari ad angolo aperto,» in *Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma*, 2020.
- [5] European Glaucoma Society, «Chiusura angolare,» in *Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma*, Publicomm, 2020.
- [6] Resnikoff S, Pascolini D., Etya'ale D., «Global data on visual impairment in the year 2002,» *Bull World Health Organ*, 2004; 844-51.
- [7] "Glaucoma", pubblicato su *SOI - Società Italiana di Oftalmologia*,  
<https://www.sedesoi.com/vademecum-glaucoma/>.
- [8] Tham Y.C., Xiang L., Wong T.Y., «Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden though 2040: a systematic review and meta-analysis,» *Ophthalmology*, 2014; 121:2081-90.
- [9] Topouzis F., Harris A., Wilson R.M., «Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation : the Thessaloniki Eye Study,» *Am J Ophthalmol*, 2009; 148:606-613.e1.
- [10] Burr J.M., Mowatt G., Hernandez R., «The clinical and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation,» *Health Technol Asses*, 2007; 11:iii-iv, ix-x, 1-190.

- [11] Kahook M.Y., Schuman J.S. «The Patient's History, Symptoms of Glaucoma,» in *Chandler and Grant's Glaucoma*, 2021.
- [12] European Glaucoma Society, «Esame del Paziente,» in *Terminologie e Linee Guida per il Glaucoma*, Publicomm, 2020.
- [13] Kahook M.Y., Schuman J.S., «Imaging devices for Angle Assesment,» in *Chandler and Grant's Glaucoma*, 2021.
- [14] Kahook M.Y., Schuman J.S., «Imaging the Optic Nerve Head, Peripapillary and Macula Regions in Glaucoma,» in *Chandler and Grant's Glaucoma*, 2021.
- [15] Li T., Lindsley K., Rouse B., «Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis,» *Ophthalmology*, 2016; 123:129-40.
- [16] Hedengran A., Steensberg A.T., Virgili G., «Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye drops in the treatment of glaucom:a a systematic review and meta-analysis,» *Br J Ophthalmol*, 2020; 104:1512-1518.
- [17] Sena D.F., Lindsley K., «Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults,» *Cochrane*, 2017; 1(1):CD006539.
- [18] Waterman H., Evans J.R., Gray T.A., «Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy,» *Cochrane*, 2013; 30:CD006132.
- [19] Radell J.E., Serle J.B., «Netarsudil/latanoprost fixed-dose combination for the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension,» *Pubmed*, 2019; 55:563-574.
- [20] European Glaucoma Society, «Farmaci ipotonizzanti,» in *Terminologie e Linee Guida per il Glaucoma*, 2020.
- [21] Kahook M.Y., Schuman J.S., «Laser Trabeculoplasty,» in *Chandler and Grant's Glaucoma*, 2021.

- [22] European Glaucoma Society, «Chirurgia Laser,» in *Terminologie e Linee Guida per il Glaucoma*, 2020.
- [23] European Glaucoma Surgery, «Chirurgia incisionale,» in *Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma*, 2020.
- [24] AGIS Investigators, «The Advanced Glaucoma Intervention Study: 11 risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty,» in *Am J Ophthalmol*, 2002; 134:481-98.
- [25] Phillips B., Borisuth N.S., Krupin T. «The risk profile of glaucoma filtration surgery,» *Curr Opin Ophthalmol*, 1999, 10(2):112-6.
- [26] Kohl D.A., Walton D.S., «Limbus-based versus fornix-based conjunctival flaps in trabeculectomy: 2005 update,» *Int Ophthalmol Clin.*, 2005; 45:107-13.
- [27] Yamamoto T., Varani J., Soong H.S., Lichter P.R., «Effects of 5-fluorouracil and MMC on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts.,» *Ophthalmology*, 1990, 97:1204-10.
- [28] Shields M.B., Scroggs M.W., Sloop C.M., «Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C,» *Am J Ophthalmol*, 1993; 116:673-83.
- [29] Megevan G.S., Salmon J.F., Scholtz R.P., «The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery,» *Ophthalmology*, 1995; 102:84-90.
- [30] Blok M.D., Kok J.H., Van Mil C., «Use of the Megasoft Bandage Lens for treatment of complications after trabeculectomy,» *Am J Ophthalmol.*, 1990; 110:264-8.
- [31] Shoham A., Tessler Z., Finkelman Y., «Large soft contact lenses in the management of leaking bleb,» *CLAO J.*, 2000; 26:37-9.

- [32] Bellows A.R., Chylack Jr L.T., Hutchinson B.T., «Choroidal detachment: clinical manifestation, therapy and mechanism of formation.,» *Ophthalmology*, 1981; 88:1107-15.
- [33] Brubaker R.F., Pederson J.E., «Ciliochoroidal detachment» *Surv Ophthalmol*, 1983, 27:281-9.
- [34] Prasad N., Latina M.A., «Blebitis and endophthalmitis after glaucoma filtering surgery,» *Int Ophthalmol Clin.*, 2007; 47:85-97.
- [35] Mandelbaum S., Forster R.K., Gelender H., «Late-onset endophthalmitis associated with filtering blebs.» *Ophthalmology*, 1985; 92:964-72.
- [36] Ciulla T.A., Beck A.D., Topping T.M., «Blebitis, early endophthalmitis, and late endophthalmitis after glaucoma filtering surgery», *Ophthalmology*, 1997; 104:986-95.
- [37] Greenfield D.S., Suner I.J., Miller M.P., «Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin,» *Arch Ophthalmol.*, 1996; 114:943-9.
- [38] Song A., Scott I.U., Flynn Jr H.W., «Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes,» *Ophthalmology*, 2002; 109:985-91.
- [39] Peterson J.E., Smith S.G., «Surgical management of encapsulated filtering blebs,» *Ophthalmology*, 1985; 92:955-8.
- [40] Shingleton B.J., Richter C.U., Bellows A.R., «Management of encapsulated filtration blebs,» *Ophthalmology*, 1990; 97:63-8.
- [41] Lamping K.A., Bellows A.R., Hutchinson B.T., «Long-term evaluation of initial filtration surgery,» *Ophthalmology*, 1986; 93:91-101.
- [42] Vesti E., «Development of cataract after trabeculectomy,» *Acta Ophthalmologica*, 1993, 71: 777-781.

- [43] Asamoto A., Yablonski M.E., «Post-trabeculectomy anterior subcapsular cataract formation induced by anterior chamber air,» *Ophthalmic Surg.*, 1993; 24:314-9.
- [44] Akafo S.K., Goulstine D.B., Rosenthal A.R., «Long-term post trabeculectomy intraocular pressures,» *Acta Ophthalmol*, 1992; 70:312-6.
- [45] Tornquest G., Drolsum L.K., «Trabeculectomies. A long-term study,» *Acta Ophthalmol*, 1991; 69:450-4.
- [46] Yu D.Y., Morgan W.H., Sun X., «The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery,» *Prog Retin Eye Res.*, 2009; 28:303-28.
- [47] Pinchuk L., Riss I., Batle J.F., «The development of a micro-shunt made from poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) to treat glaucoma,» *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017; 105:211-221.
- [48] Chan J.E., Netland P.A., «EX-PRESS Glaucoma Filtration Device: efficacy, safety, and predictability,» *Naional Library of Medicine*, 2015; 2:8:381-8.
- [49] Molteno A.C., Straughan J.L., Ancker E., «Long tube implants in the management of glaucoma,» *S Afr Med J.*, 1976; 50:1062-6.
- [50] Molteno A.C., Van Biljon G., Ancker E., «Two-stage insertion of glaucoma drainage implants,» *Trans Ophthal Soc.*, 1979; 31:17-26.
- [51] Molteno A.C., «New implant for drainage in glaucoma: clinical trial,» *Br J Ophthalmol*, 1969; 3:606-15.
- [52] Molteno A.C., «The optimal design of drainage implants for glaucoma,» *Trans Ophthal Soc.*, 1981; 33:39-41.
- [53] Heuer D.K., Lloyd M.A., Abrams D.A., «Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucoma in aphakia and pseudophakia,» *Ophthalmology*, 1992; 99:1512-9.

- [54] Brown R.D., Cairns J.E., «Experience with the Molteno long tube implant,» *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1983; 103:297-312.
- [55] Mermoud A., Salmon J.F., Alexander P., «Molteno tube implantation for neovascular glaucoma: long term results and factors influencing outcome,» *Ophthalmology*, 1993; 100:897-902.
- [56] Hill R.A., Nguyen Q.H., Baerveldt G., «Trabeculectomy and Molteno implantation for glaucomas associated with uveitis,» *Ophthalmology*, 1993; 100:903-8.
- [57] Sidoti P.A., Dunphy T.R., Baerveldt G., «Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma,» *Ophthalmology*, 1995; 102:1107-18.
- [58] Da Mata A., Burk S.E., Netland P.A., «Management of uveitic glaucoma with Ahmed glaucoma valve implantation,» *Ophthalmology*, 1999; 106:2168-72.
- [59] Ceballos E.M., Parrish R.K., Schiffman J.C., «Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for the treatment of uveitic glaucoma,» *Ophthalmology*, 2002; 109:2256-60.
- [60] Papadaki T.G., Zacharopoulos I.P., Pasquale L.R., «Long-term results of Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma,» *Am J Ophthalmol*, 2007; 144:62-69.
- [61] Beebe W.E., Starita R.J., Fellman R.L., «The use of the Molteno implant and anterior chamber tube shunt to encircling band for the treatment of glaucoma in keratoplasty patients,» *Ophthalmology*, 1990; 97:1414-22.
- [62] Coleman A.L., Mondino B.J., Wilson M.R., «Clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in eyes with prior or current penetrating keratoplasties,» *Am J Ophthalmol*, 1997; 123:54-61.
- [63] Netland P.A., Terada H., Dohlman C.H., «Glaucoma associated with keratoprosthesis,» *Ophthalmology*, 1998; 105:751-7.

- [64] Ayyala R.S., Pieroth L., Vinals A.F., «Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage device implantation, and laser neodymium: YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty,» *Ophthalmology*, 1998; 105:1550-6.
- [65] Egbert P.R., Lieberman M.F., «Internal suture occlusion of the Molteno glaucoma implant for the prevention of postoperative hypotony,» *Ophthalmic Surg.*, 1980; 20:53-6.
- [66] Hoare Nairne J.E., Sherwood D., Jacob J.S., «Single stage insertion of the Molteno tube for glaucoma and modifications to reduce postoperative hypotony,» *Br J Ophthalmol*, 1988; 72:846-51.
- [67] El-Sayyad F., El-Maghraby A., Helal M., «The use of releasable sutures in Molteno glaucoma implant procedures to reduce post operative hypotony,» *Ophthalmic Surg.*, 1991; 22:82-4.
- [68] Molteno A.C., Van Biljon G., Ancker E., «Two-stage insertion of glaucoma drainage implants,» *Trans Ophthal Soc.*, 1979; 31:17-26.
- [69] Feldman R.M., El-Harazi S.M., Villanueva G., «Valve membrane adhesion as a cause of Ahmed glaucoma valve failure,» *J Glaucoma*, 1996; 6:10-2.
- [70] Sarkisian S.R., Netland P.A., «Tube extender for revision of glaucoma drainage implants,» *J Glaucoma*, 2007; 16:637-9.
- [71] Tessler Z., Jluhoded S., Rosenthal G., «Nd:YAG laser for Ahmed tube shunt occlusion by the posterior capsule,» *Ophthalmic Surg Lasers*, 1997; 28:69-70.
- [72] Al-Torbak A.A., Al-Shahwan S., Al-Jadaan I., «Endophthalmitis associated with the Ahmed glaucoma valve implant,» *Br J Ophthalmol*, 2005; 89:454-8.
- [73] Smith S.L., Starita R.J., Fellman R.L., «Early clinical experience with the Baerveldt 350 mm<sup>2</sup> glaucoma implant and associated extraocular muscle imbalance,» *Ophthalmology*, 1993; 100:914-8.

- [74] Munoz M., Parrish R.K., «Strabismus following implantation of Baerveldt drainage devices,» *Arch Ophthalmol*, 1993; 111:1096-9.
- [75] Dobler-Dixon A.A., Cantor L.B., Sondhi N., «Prospective evaluation of extraocular motility following double-plate Molteno implantation,» *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:1155-60.
- [76] Ayyala R.S., Zurakowski D., Monshizadeh R., «Comparison of double-plate Molteno and Ahmed glaucoma valve in patients with advanced uncontrolled glaucoma,» *Ophthalmic Surg Lasers*, 2002; 33:94-101.
- [77] Ayyala R.S., Zurakowski D., Smith J.A., «A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma,» *Ophthalmology*, 1998; 105:1968-76.
- [78] Johnson S.M., « Encapsulated filtering blebs after glaucoma shunt surgery,» in *The Glaucoma Book*, 2010.
- [79] Shields M.B., Simmons R.J., «Combined cyclodialysis and cataract extraction,» in *Ophthalmic Surg*, 1976; 7:62-73.
- [80] Toris C.B., Pederson J.E., «Effect of intraocular pressure on uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1985; 26:1745-9.
- [81] Pederson J.E., «Ocular hypotony,» *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1986; 105:220-6.
- [82] Chandler P.A., Maumenee A.E., «A major cause of hypotony,» *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1961; 65:563-75.
- [83] Simmons R.J., Kimbrough R.L., «A modified cyclodialysis spatula,» *Ophthalmic Surg*, 1979; 10:67-8 .

- [84] Melamed S., Ben Simon G.J., Goldenfeld M., «Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study,» *Arch Ophthalmol*, 2009; 127:264-9.
- [85] Fyodorov S.N., Kozlov V.I., Timoshkina N.T., «Nonpenetrating deep sclerectomy in open angle glaucoma,» *Ophthalmosurgery*, 1990; 3:52-55.
- [86] Demailly E., Lavat P., Kretz G., «Non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) with or without collagen device (CD) in primary open-angle glaucoma: middle-term retrospective study,» *Int Ophthalmol*, 1996; 20:131-40.
- [87] Stegmann R., «360 Microcanalostomy of Schlemm's canal in POAG,» in *Annual ASCRS symposium*, Washington, DC, 2005-2006.
- [88] Samuelson T.W., Chang D.F., Marquis R., «A Schlemm canal microstent for intraocular pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract: the HORIZON study,» *Ophthalmology*, 2019; 126:29-37
- [89] "Sistema di classificazione dei pazienti", pubblicato su ISS - Istituto Superiore di Sanità, <https://www.iss.it/sistema-di-classificazione-dei-pazienti>; 27/01/2020
- [90] Traverso C.E, Walt J.G., Kelly S.P., «Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe», *Br J Ophthalmol*; 2005, 89:1245-1249.

## *Ringraziamenti*

Al termine della stesura di questo progetto e al raggiungimento di questo importante traguardo, è doveroso fare dei ringraziamenti. In primis, ringrazio le persone che mi hanno aiutato a redigere questo lavoro, quali il mio relatore Prof. Michele Iester, per avermi seguito e aiutato nell'esecuzione dell'attività di ricerca e nella stesura di questa tesi, e della Dott.ssa Cristina Maltese, correlatrice di questo progetto, la cui preparazione, precisione e disponibilità è stata fondamentale per la buona riuscita del lavoro e per permettermi di arrivare nella maniera più preparata possibile a questa giornata.

Dato che la redazione di questo lavoro rappresenta la chiusura di questo periodo di studi universitari, e di conseguenza di una parte importante del mio vissuto, credo che siano doverosi anche altri ringraziamenti a persone che fanno parte della mia vita.

Il primo dei molti grazie va a mamma e papà, che mi hanno supportato moralmente ed anche economicamente nella scelta di questo percorso di studi e in questi anni faticosi e lunghi. Mi avete fornito gli strumenti per diventare la persona che sono oggi, lasciandomi di libera di decidere ciò che fosse giusto per me, ma concedendomi anche la libertà di sbagliare. Spero che la gioia e la soddisfazione di questo momento possano ripagarvi per tutto ciò che avete fatto per me. Sempre all'interno della famiglia, un ringraziamento importante lo devo fare a mia sorella Aurora: non te lo dico mai, ma la tua presenza nella mia vita è essenziale. Durante questi sei anni hai sopportato le mie infinite ripetizioni dei programmi delle materie, le mie crisi per la paura di non farcela, i magic Mattarella portafortuna inviati prima degli esami, ma soprattutto i miei... "Aury, come te la senti per questo esame?". Non ho dubbi che nella vita raggiungerai grandi traguardi, e spero di esserti vicina in quei momenti come tu lo sei stata con me.

Un ringraziamento di cuore va ai miei "amici torinesi", al mio gruppo di amiche storiche del liceo Eleonora, Beatrice, Alessia e Noemi e, in particolare, ad Ilaria: pensare che, quando ci siamo conosciute eravamo adolescenti ancora insicure del

nostro futuro, e vederci oggi adulte e soddisfatte dei risultati che abbiamo raggiunto in questi anni, non può che rendermi fiera delle splendide donne che siamo diventate. Grazie per aver avuto sempre una parola di conforto nei miei confronti, per aver condiviso con me momenti belli e meno belli, per avermi sostenuto nei miei momenti di crisi e... visto che ci siamo, anche per aver avuto tempo e voglia di leggere e, addirittura correggermi, questo lavoro!

Tra gli amici di casa, non posso che citare la mia amica Federica tra i ringraziamenti: grazie per le lunghe merende al bar quando avevo bisogno di staccare, per avermi scelto come tua testimone di nozze e per avermi fatto entrare nella tua vita. So che forse eri la persona che era più preoccupata di come si sarebbe potuto evolvere il nostro rapporto dopo il mio trasferimento a Genova, ma il fatto di vederci oggi esserci e sostenerci una nei confronti dell'altra nei momenti più importanti della nostra vita non fa che confermarci che non importa quanti km ci saranno a dividerci, perché ci saremo sempre in qualche modo una per l'altra.

Passando alla mia "famiglia genovese", ringrazio i miei coinquilini, Ivan e Cristiana, trovandoci a vivere insieme in questi anni siamo diventati in qualche modo un po' uno la famiglia dell'altro, grazie per avermi aiutato a crescere, per aver sopportato il mio disordine e per avermi insegnato come fare correttamente una lavatrice, spero di avervi lasciato qualcosa e in qualche modo di avervi aiutato ad alleviare la nostalgia di casa.

Ringrazio anche le mie compagne di università, quali Gaia, Sara Cazzu, Sara Fe, Giuliana e Cecilia; nonostante ci siamo conosciute abbastanza tardivamente durante questo lungo percorso universitario, la vostra amicizia mi ha permesso di creare ricordi unici di questo periodo che mi porterò per sempre dietro e che spero continueremo a creare indipendentemente da dove il futuro ci porterà. Un grazie in particolare va a due persone tra le compagne di università, Rebecca e Lisa: molto probabilmente senza il vostro sostegno oggi non sarei qui; siete state delle compagne straordinarie di questi lunghi mesi verso la laurea (o, come la chiamiamo noi, la volata), avete rappresentato per me fonte di ispirazione e miglioramento, oltre a fornirmi costantemente forza e supporto in questi ultimi mesi. Un grazie per voi non sarà mai abbastanza.

Infine, ma non per minor importanza, un ringraziamento speciale va alla persona senza la quale questi anni a Genova non sarebbero stati gli stessi, la mia amica Elena: mi sembra impossibile credere che ci siamo conosciute solo pochi anni fa grazie all'università, sei stata per me una "sorella acquisita" in questi anni di permanenza a Genova e sei riuscita con la tua presenza a farmi sentire a casa anche lontano dalla mia famiglia. Sei stata la mia prima sostenitrice, anche quando io stessa non credevo in me e nel mio percorso, ricordandomi sempre che "crederci sempre, arrendersi mai" cit. So che quando dirò questa cosa starai già scuotendo la testa, ma sappi che per me questo traguardo è un po' anche tuo.

Infine, credo di meritarmi un ringraziamento anche io, per l'impegno messo per portare a casa questo traguardo che fino a pochi mesi fa (ma forse anche ora) risultava inimmaginabile, per le rinunce fatte durante questi faticosi anni e per non aver mai mollato anche quando gli ostacoli sembravano insormontabili. Non so che cosa mi aspetterà da domani, ma sono sicura di avere vicino le persone giuste con cui affrontare tutto. Vi voglio bene.